

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 8 月 7 日
Date of Application:

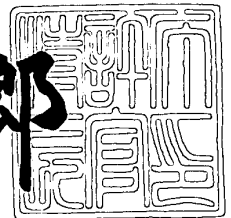
出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 2 3 0 5 8 1
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 2 3 0 5 8 1]

出 願 人 三 菱 ウ ェ ル フ ァ ー マ 株 式 会 社
Applicant(s):

2 0 0 3 年 7 月 1 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 0 5 6 0 7 3

【書類名】 特許願

【整理番号】 A5546

【特記事項】 特許法第 3 6 条の 2 第 1 項の規定による特許出願

【提出日】 平成14年 8月 7日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D231/54

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内

 【氏名】 小原 利行

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内

 【氏名】 福永 謙二

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内

 【氏名】 花野 篤志

【特許出願人】

 【識別番号】 000006725

 【氏名又は名称】 三菱ウェルファーマ株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100080791

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 高島 一

 【電話番号】 06-6227-1156

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 006965

 【納付金額】 35,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 外国語明細書 1

【物件名】 外国語要約書 1

【包括委任状番号】 0006921

【プルーフの要否】 要

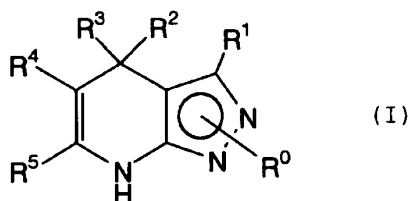
【書類名】 外国語明細書

1 Title of Invention

DIHYDROPYRAZOLOPYRIDINE COMPOUNDS

2 Claims

1. A dihydropyrazolopyridine compound of the formula (I):



wherein

R^0 is hydrogen, alkyl, aralkyl, acyl, cycloalkyl, formyl, haloalkyl, aminoalkyl, alkoxyalkyl, phenoxyalkyl, hydroxyalkyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, carboxyalkyl, cycloalkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, phenylsulfinyl, mercaptoalkyl, alkylthioalkyl, acyloxyacetyl, acyloxyalkyl, phenyl optionally having substituent(s), aromatic heterocyclic group optionally having substituent(s), phenylalkyl optionally having substituent(s), or a group of the formula: $-COOR^8$ (wherein R^8 is hydrogen, alkyl, aryl optionally having substituent(s) or aralkyl optionally having substituent(s));

R^1 is hydrogen;

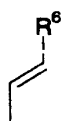
R^2 is hydrogen, alkyl, aralkyl, acyl, cycloalkyl, hydroxy, thiol, halogen, amino, formyl, carboxy, cyano, nitro, alkylthio, haloalkyl, aminoalkyl, acylamino, alkoxy, cycloalkoxy, phenoxy, phenylalkoxy, aminoalkoxy, alkoxyalkyl,

phenoxyalkyl, hydroxyalkyl, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, carboxyalkyl, cycloalkoxyalkyl, phenylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, mercaptoalkyl, alkylthioalkyl, phenyl optionally having substituent(s), aromatic heterocyclic group or phenylalkyl;

R^3

is

- (1) alkyl or haloalkyl,
 - (2) cycloalkyl,
 - (3) phenyl optionally having substituent(s),
 - (4) aromatic heterocyclic group,
 - (5) a group derived from a benzene ring fused with a saturated or unsaturated 5 or 6 membered carbocyclic ring,
 - (6) a group derived from a benzene ring fused with a saturated or unsaturated 5 to 7 membered carbocyclic ring containing 1 to 3 heteroatom(s),
- or
- (7) a group derived from a 5 to 7 membered saturated or unsaturated carbocyclic ring containing 1 to 3 heteroatom(s), which is fused with a benzene ring,
- wherein the groups of (2) to (7) may have one or more substituent(s), or
a group selected from the groups represented by the following formulas (II) and (III):



(II)



(III)

wherein R^6 and R^7 are each phenyl optionally having substituent(s) or an aromatic heterocyclic group,
or R^2 and R^3 in conjunction form a ring optionally

containing heteroatom(s), wherein the ring may be fused with a benzene ring optionally having substituent(s);

- R^4 is alkoxycarbonyl,
alkylcarbonyl,
alkylsulfonyl,
alkylsulfinyl,
phenylsulfinyl,
phenylsulfonyl,
dialkylphosphinyl,
dialkylphosphonyl,
phenyl optionally having substituent(s),
an aromatic heterocyclic group having substituent(s),
cyano or nitro; and
- R^5 is alkyl,
phenylaminoalkyl,
acyl,
acylalkyl,
aminocarbonyl,
arylaminocarbonyl,
a saturated or unsaturated 4 to 7 membered heterocyclic ring optionally having substituent(s),
a saturated 3 to 7 membered carbocyclic ring having substituent(s),
alkyl substituted by a saturated or unsaturated 4 to 7 membered ring containing 1 or 2 nitrogen atom(s), which optionally has a substituent, or
a group of the formula: $-(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ wherein n is an integer of 1 to 4, R^{11} is hydrogen, alkyl, alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, phenylalkylsulfonyl, alkylsulfinyl, phenylsulfinyl, phenylalkylsulfinyl, alkoxycarbonyl, phenoxycarbonyl, phenylalkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, phenylcarbonyl or phenylalkylcarbonyl, and R^{12} is hydrogen or alkyl,

provided that when R^0 , R^1 and R^2 are each hydrogen, R^4 is methoxycarbonyl and R^5 is methyl, then R^3 should not be phenyl, 2-chlorophenyl, 3-nitrophenyl, 4-carboxyphenyl or 4-methoxycarbonylphenyl, and when R^5 is alkyl, then R^4 is not alkoxycarbonyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, phenylsulfinyl, phenylsulfonyl, dialkylphosphinyl, dialkylphosphonyl, cyano or nitro, or an optically active form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The dihydropyrazolopyridine compound of claim 1, wherein R^2 is hydrogen or alkyl, or an optically active form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. The dihydropyrazolopyridine compound of claim 1, wherein R^3 is phenyl optionally having 1 to 3 substituent(s), naphthyl, 2,1,3-benzoxadiazol-4-yl or 3,4-dihydro-2H-benzopyran-8-yl, or an optically active form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The dihydropyrazolopyridine compound of claim 1, wherein R^4 is alkoxycarbonyl having 2 to 5 carbon atoms, alkylcarbonyl having 2 to 5 carbon atoms, alkylsulfonyl having 1 to 4 carbon atoms, or alkylsulfinyl having 1 to 4 carbon atoms, or an optically active form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The dihydropyrazolopyridine compound of claim 1, wherein R^5 is a group of the formula: $-(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ wherein n is an integer of 1 to 4, R^{11} is hydrogen, alkyl or alkoxycarbonyl and R^{12} is hydrogen or alkyl, or an optically active form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The dihydropyrazolopyridine compound of claim 1, wherein R^0 is hydrogen or a group of the formula: $-COOR^8$ (wherein R^8 is alkyl, aryl optionally having substituent(s) or aralkyl

optionally having substituent(s)), or an optically active form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. The dihydropyrazolopyridine compound of claim 1, which is selected from the group consisting of

- (2) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
- (3) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
- (11) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(4-methylmorpholin-2-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
- (14) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
- (23) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(4-(N,N-dimethylamino)cyclohexyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
- (27) 6-(1-Acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
- (33) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-ethylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
- (37) 4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
- (38) 4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
- (41) 4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methylpiperidin-3-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
- (46) 4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(4-methylmorpholin-2-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
- (48) 4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
- (51) 6-(1-Acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
- (52) 6-(1-Benzoylpiperidin-4-yl)-4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,

(53) 4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(59) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(4-oxocyclohexan-1-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(62) 4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(2-oxocyclohexan-1-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(63) 6-Acetylmethyl-4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(73) 5-Cyano-4,7-dihydro-4-(2,3-(methylenedioxy)phenyl)-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(75) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-6-carboxylic acid phenylamide,
(78) 4-(2-Chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(4-phenylpiperazin-1-yl)methyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(81) 6-Acetyl-4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(82) 6-Acetyl-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(84) 4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-(pyridin-2-yl)-4,7-dihydro-6-propyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(86) 4-(2-Chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(pyrrolidin-3-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine, and
(87) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-(pyridin-2-yl)-4,7-dihydro-6-propyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
a tautomer thereof, an optically active form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A medicament comprising a dihydropyrazolopyridine compound of claim 1, an optically active form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A pharmaceutical composition comprising a dihydropyrazolopyridine compound of claim 1, an optically active form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable additive.

3 Detailed Description of Invention

Technical field

The present invention relates to new compounds for medicaments, which have a glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β)-inhibitory activity, and use thereof.

Background art

It has been reported that glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β), a protein kinase, is involved in the causes of various diseases as noted in the following.

Type-II diabetes is a disease in which the insulin reactivity of pancreatic β cells becomes low and glucose in blood increases. As a result, complications such as diabetic nephropathy, retinosis, heart disease and the like are induced. GSK-3 β acts for inhibiting glycogen accumulation in peripheral tissues, lowering insulin response and increasing glucose in blood by phosphorylating glycogen synthase. Lithium having a GSK-3 β -inhibitory activity actually lowers glucose in blood by a GSK-3 β -inhibitory activity (Proc. Nat. Acad. Sci, 93, 8455 (1996)). Therefore, medicaments having a GSK-3 β -inhibitory activity are considered to be a pharmaceutical agent effective for the improvement of Type II diabetes and complications thereof.

The developmental mechanism of Alzheimer's dementia has not yet been elucidated. However, it is considered that amyloid aggregation and neurofibril changes are closely related to the cause of the development. GSK-3 β is involved in both the amyloid aggregation and the neurofibril changes as follows. (1) It binds with variant presenilin and increase production of insoluble amyloid (Proc. Nat. Acad. Sci., 95, 9637 (1998)). (2) It causes phosphorylation of the Tau protein, which causes neurofibril changes, and weakens the backbones of neurons to induce neuronal death (Neurosci. Lett., 128, 195 (1991)).

In addition to the above, (3) the direct involvement of GSK-3 β in neuronal death through inactivation of pyruvate dehydrogenase by phosphorylation to decrease the production amount of acetylcholine necessary for maintaining cell activity (Proc. Nat. Acad. Sci., 93, 2719 (1996)) has been reported.

In addition, the effectiveness for AIDS encephalopathia as a neurodegenerative disease other than Alzheimer has been suggested. Tat, which is a protein produced by HIV virus that causes AIDS, enhances GSK-3 β activity in neurons to induce neuronal death (J. Neurochem., 73, 578 (1999)). From the above, GSK-3 β inhibitors are considered to be medicaments effective for improving neurodegenerative diseases including Alzheimer's dementia.

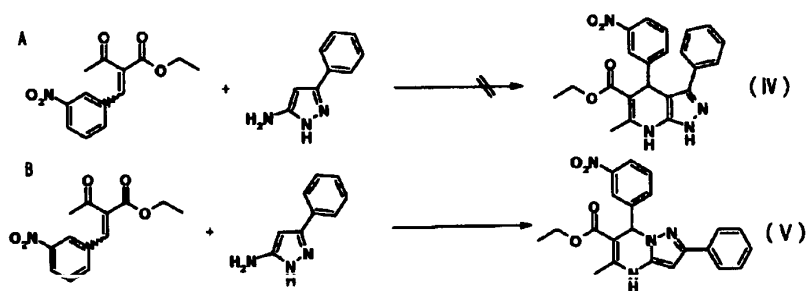
Lithium and valproic acid, which have anti-manic-depressive activity, have a GSK-3 β inhibitory activity (J. Neurochem., 72, 1327 (1999)). The relationship between anti-manic-depressive activity and GSK-3 β inhibitory activity is unclear, but a suppressive activity on glutamic acid toxicity is considered to be partly responsible for maintaining neuronal activity (Proc. Nat. Acad. Sci., 95, 2642 (1998)). Based on the foregoing, GSK-3 β inhibitors are considered to be medicaments effective for improving manic-depressive psychosis.

NF-AT, a transcription factor, is dephosphorylated by calcineurin to increase immunological responses (Science, 275, 1930 (1997)). GSK-3 β acts for suppressing immunological function by conversely phosphorylating NF-AT. Therefore, GSK-3 β inhibitors are considered to be medicaments effective for immunopotentialization.

Incidentally, JP-A-3-272189 (invention drawn to an improved synthesis method of mevalolacton intermediates), JP-A-2-275878 (therapeutic agents for hyperlipoproteinemia and atherosclerosis) and JP-A-1-272584 (therapeutic agents for hyperlipoproteinemia) disclose pyrazolo[3,4-b]pyridine compounds wherein the 6-position is either methyl,

isopropyl or cyclopropyl. These publications do not disclose or suggest any action of these compounds on GSK-3 β or the central nervous system.

The specifications of JP-A-59-65089, JP-A-59-118786, JP-A-60-56979, JP-A-60-197685 and the like disclose 6-methyl-4-substituted phenyl-4,7-dihydropyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate compounds used for the treatment of cardiovascular diseases, and they are produced by similar methods. The present inventors reproduced the following reaction A according to the method described in JP-A-59-65089, but failed to obtain the compound of Example 14 (formula (IV) in the following) described therein. They confirmed that only the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivative represented by the formula (V) could be produced. They measured IR, NMR and the melting point of the compound of the formula (V) and found them to be identical with IR, NMR and the melting point described in the specification of this publication. It is therefore concluded that an erroneous structural formula has been disclosed in these publications. In other words, 6-methyl-4-substituted phenyl-4,7-dihydropyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate cannot be synthesized according to the methods described in these publications.



The compound of the above formula (IV) can be synthesized according to the method described in J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 947 (1996), and this publication discloses methyl 4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-4,7-dihydro-

1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate and the like.

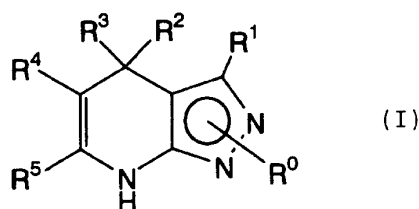
Disclosure of the invention

An object of the present invention is to provide novel compounds having a selective and strong inhibitory activity against glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β), and further, medicaments comprising them and pharmaceutical compositions comprising them.

The present inventors have intensively studied to achieve the above object, and have found that 4,7-dihydropyrazolo- [3,4-b]pyridine derivatives have a selective and strong inhibitory activity on GSK-3 β , which resulted in the completion of the present invention. That is, the present invention relates to medicaments comprising, as an active ingredient, dihydropyrazolopyridine compounds represented by the following formula (I), which have a GSK-3 β -inhibitory activity and can be used as medicaments, optical isomers thereof, pharmaceutically acceptable salts thereof, or hydrates thereof.

The present invention provides the following.

1. A dihydropyrazolopyridine compound of the formula (I):



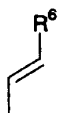
wherein

R^0 is hydrogen, alkyl, aralkyl, acyl, cycloalkyl, formyl, haloalkyl, aminoalkyl, alkoxyalkyl, phenoxyalkyl, hydroxyalkyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, carboxyalkyl, cycloalkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, phenylsulfinyl, mercaptoalkyl, alkylthioalkyl, acyloxyacetyl, acyloxyalkyl, phenyl optionally having substituent(s), aromatic heterocyclic group optionally having substituent(s), phenylalkyl optionally having substituent(s), or a group of the formula: $-COOR^8$ (wherein R^8 is hydrogen, alkyl, aryl optionally having substituent(s) or aralkyl optionally having substituent(s));

R^1 is hydrogen;

R^2 is hydrogen, alkyl, aralkyl, acyl, cycloalkyl, hydroxy, thiol, halogen, amino, formyl, carboxy, cyano, nitro, alkylthio, haloalkyl, aminoalkyl, acylamino, alkoxy, cycloalkoxy, phenoxy, phenylalkoxy, aminoalkoxy, alkoxyalkyl, phenoxyalkyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, carboxyalkyl, cycloalkoxyalkyl, phenylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, mercaptoalkyl, alkylthioalkyl, phenyl optionally having substituent(s), aromatic heterocyclic group or

phenylalkyl;
 R^3 is
 (1) alkyl or haloalkyl,
 (2) cycloalkyl,
 (3) phenyl optionally having substituent(s),
 (4) aromatic heterocyclic group,
 (5) a group derived from a benzene ring fused with a saturated or unsaturated 5 or 6 membered carbocyclic ring,
 (6) a group derived from a benzene ring fused with a saturated or unsaturated 5 to 7 membered carbocyclic ring containing 1 to 3 heteroatom(s),
 or
 (7) a group derived from a 5 to 7 membered saturated or unsaturated carbocyclic ring containing 1 to 3 heteroatom(s), which is fused with a benzene ring,
 wherein the groups of (2) to (7) may have one or more substituent(s), or
 a group selected from the groups represented by the following formulas (II) and (III):



(II)



(III)

wherein R^6 and R^7 are each phenyl optionally having substituent(s) or an aromatic heterocyclic group,
 or R^2 and R^3 in conjunction form a ring optionally containing heteroatom(s), wherein the ring may be fused with a benzene ring optionally having substituent(s);

R^4 is alkoxycarbonyl,
 alkylcarbonyl,
 alkylsulfonyl,
 alkylsulfinyl,

phenylsulfinyl,
phenylsulfonyl,
dialkylphosphinyl,
dialkylphosphonyl,
phenyl optionally having substituent(s),
an aromatic heterocyclic group having
substituent(s),
cyano or nitro; and
R⁵ is alkyl,
phenylaminoalkyl,
acyl,
acylalkyl,
aminocarbonyl,
arylaminocarbonyl,
a saturated or unsaturated 4 to 7 membered
heterocyclic ring optionally having substituent(s),
a saturated 3 to 7 membered carbocyclic ring
having substituent(s),
alkyl substituted by a saturated or unsaturated 4
to 7 membered ring containing 1 or 2 nitrogen
atom(s), which optionally has a substituent, or
a group of the formula: $-(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ wherein n is
an integer of 1 to 4, R¹¹ is hydrogen, alkyl,
alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, phenylalkylsulfonyl,
alkylsulfinyl, phenylsulfinyl, phenylalkylsulfinyl,
alkoxycarbonyl, phenoxycarbonyl,
phenylalkoxycarbonyl, alkylcarbonyl,
phenylcarbonyl or phenylalkylcarbonyl, and R¹² is
hydrogen or alkyl,

provided that when R⁰, R¹ and R² are each hydrogen, R⁴ is
methoxycarbonyl and R⁵ is methyl, then R³ should not be
phenyl, 2-chlorophenyl, 3-nitrophenyl, 4-carboxyphenyl or
4-methoxycarbonylphenyl, and when R⁵ is alkyl, then R⁴ is
not alkoxycarbonyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl,
phenylsulfinyl, phenylsulfonyl, dialkylphosphinyl,
dialkylphosphonyl, cyano or nitro,

or an optically active form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The dihydropyrazolopyridine compound of the above-described 1, wherein R^2 is hydrogen or alkyl, or an optically active form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. The dihydropyrazolopyridine compound of the above-described 1, wherein R^3 is phenyl optionally having 1 to 3 substituent(s), naphthyl, 2,1,3-benzoxadiazol-4-yl or 3,4-dihydro-2H-benzopyran-8-yl, or an optically active form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The dihydropyrazolopyridine compound of the above-described 1, wherein R^4 is alkoxycarbonyl having 2 to 5 carbon atoms, alkylcarbonyl having 2 to 5 carbon atoms, alkylsulfonyl having 1 to 4 carbon atoms, or alkylsulfinyl having 1 to 4 carbon atoms, or an optically active form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The dihydropyrazolopyridine compound of the above-described 1, wherein R^5 is a group of the formula: $-(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ wherein n is an integer of 1 to 4, R^{11} is hydrogen, alkyl or alkoxycarbonyl and R^{12} is hydrogen or alkyl, or an optically active form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The dihydropyrazolopyridine compound of the above-described 1, wherein R^6 is hydrogen or a group of the formula: $-COOR^8$ (wherein R^8 is alkyl, aryl optionally having substituent(s) or aralkyl optionally having substituent(s)), or an optically active form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

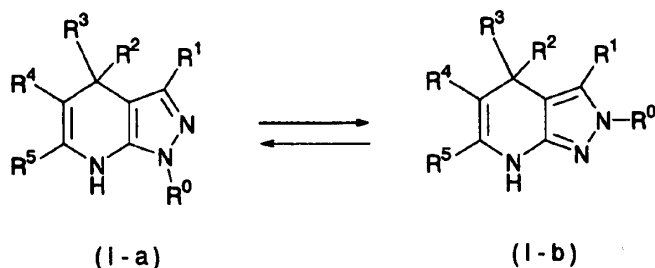
7. The dihydropyrazolopyridine compound of the above-described 1, which is selected from the group consisting of
(2) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(3) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(11) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(4-

methylmorpholin-2-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(14) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]-pyridine,
(23) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(4-(N,N-dimethylamino)cyclohexyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(27) 6-(1-Acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]-pyridine,
(33) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-ethylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(37) 4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(38) 4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(41) 4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methylpiperidin-3-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(46) 4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(4-methylmorpholin-2-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(48) 4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]-pyridine,
(51) 6-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(52) 6-(1-Benzoylpiperidin-4-yl)-4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(53) 4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(59) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(4-oxocyclohexan-1-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(62) 4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(2-oxocyclohexan-1-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(63) 6-Acetylmethyl-4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(73) 5-Cyano-4,7-dihydro-4-(2,3-(methylenedioxy)phenyl)-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,

- (75) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-6-carboxylic acid phenylamide,
(78) 4-(2-Chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(4-phenyl-piperazin-1-yl)methyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(81) 6-Acetyl-4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(82) 6-Acetyl-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(84) 4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-(pyridin-2-yl)-4,7-dihydro-6-propyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
(86) 4-(2-Chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(pyrrolidin-3-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine, and
(87) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-(pyridin-2-yl)-4,7-dihydro-6-propyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine,
a tautomer thereof, an optically active form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
8. A medicament comprising the dihydropyrazolopyridine compound of the above-described 1, an optically active form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
9. A pharmaceutical composition comprising the dihydropyrazolopyridine compound of the above-described 1, an optically active form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable additive.

Detailed Description of The Invention

The formula (I) indicates the presence of tautomers represented by the following formulas (I-a) and (I-b), based on the positions of hydrogen atoms of the pyrazole ring. The present invention encompasses each isomer of formulas (I-a) and (I-b), and a mixture of these isomers.



The compounds represented by the formula (I) in the present specification are described in detail in the following.

"Alkyl" means a linear or branched hydrocarbon chain of 1 to 8 carbon atom(s), and includes methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl(amyl), hexyl, or a structural isomer thereof, such as isopropyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl and the like, with a preference for alkyl having 1 to 4 carbon atom(s). The alkyl of R^2 is preferably alkyl having 1 to 4 carbon atoms. The alkyl of R^5 is preferably alkyl having 2 to 8 carbon atoms. The "alkyl having 2 to 8 carbon atoms" concretely includes ethyl, propyl, butyl, pentyl(amyl), hexyl, heptyl and octyl, or a structural isomer thereof, such as isopropyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, isopentyl, neopentyl, tert-butyl and the like. Alkyl having 2 to 4 carbon atoms is more preferable, and propyl is particularly preferable.

"Acyl" means C_2 - C_{14} acyl, and includes alkylcarbonyl having 2 to 8 carbon atoms, such as acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, pivaloyl, hexanoyl, heptanoyl and the like, at R^4 preferably having 2 to 5 carbon atoms, C_7 - C_{12} arylcarbonyl such as benzoyl, naphthoyl and the like, and C_7 - C_{12} aralkylcarbonyl such as benzylcarbonyl, 2-phenylethylcarbonyl, 3-phenylpropylcarbonyl and the like, and the like. The benzene and naphthalene rings may have 1 to 5 substituent(s) and substitution sites are not particularly limited.

"Acylalkyl" is acylalkyl consisting of the above C₁-C₈ alkyl and the above C₂-C₁₄ acyl, and includes, for example, acetylmethyl, propionylmethyl, butyrylmethyl, isobutyrylmethyl, valeryl methyl, pivaloylmethyl, 2-acetylethyl, 2-propionylethyl, 3-acetylpropyl and the like.

"Cycloalkyl" means a cyclic hydrocarbon chain of 3 to 8 carbon atoms. Cycloalkyl concretely includes, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and the like, with a preference for cycloalkyl having 3 to 6 carbon atoms. The cycloalkyl may have 1 to 5 substituent(s) and substitution sites are not particularly limited.

"Halogen" represents fluorine, chlorine, bromine or iodine.

"Amino" is primary amino, secondary or tertiary amino having the above C₁-C₈ alkyl, and includes, for example, amino, mono- or di-C₁-C₈ alkyl-substituted amino such as methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethylamino, propylamino, dipropylamino, butylamino, dibutylamino and the like.

"Alkylthio" is a linear or branched alkylthio having 1 to 6 carbon atom(s), and includes, for example, methylthio, ethylthio, propylthio, butylthio, pentylthio (amylthio), hexylthio and structural isomers thereof, such as isopropylthio, isobutylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, isopentylthio, neopentylthio, tert-pentylthio and the like, with a preference for alkylthio having 1 to 3 carbon atom(s).

"Phenylthio" means phenylthio optionally having 1 to 5 substituent(s) on the phenyl and substitution sites are not particularly limited.

"Haloalkyl" is the above C₁-C₈ alkyl substituted by 1 to 5 halogen(s), and represents fluoromethyl, chloromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2,2,3,3,3-pentafluoropropyl and the like.

"Aminoalkyl" is C₁-C₈ alkyl having primary amino, and

includes, for example, aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 4-aminobutyl and the like, with a preference for aminoalkyl containing alkyl having 1 to 4 carbon atom(s).

"Acylamino" is acylamino having the above C₂-C₁₄ acyl, and represents, for example, acetylamino, propionylamino, butyrylamino, valerylamino, pivaloylamino, benzoylamino, phenylacetylamino, phenylpropionylamino, phenylbutyrylamino and the like.

"Alkoxy" is alkoxy having the above C₁-C₈ alkyl, and includes, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentyloxy(amyloxy), hexyloxy and structural isomers thereof, such as isopropoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, isopentyloxy, neopentyloxy, tert-pentyloxy and the like, with a preference for alkoxy having 1 to 4 carbon atom(s).

"Cycloalkoxy" is cycloalkoxy having the above C₃-C₈ cycloalkyl, and includes, for example, cyclopropoxy, cyclobutoxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy and the like, with a preference for cycloalkoxy having cycloalkyl having 3 to 6 carbon atoms.

"Phenoxy" means phenyloxy optionally having 1 to 5 substituent(s) on the phenyl and substitution sites are not particularly limited.

"Phenylalkoxy" is phenylalkoxy having the above C₁-C₈ alkoxy, and includes, for example, benzyloxy, 1-phenylethoxy, 2-phenylethoxy, 3-phenylpropoxy, 4-phenylbutoxy, 1-methyl-1-phenylethoxy, 1-methyl-2-phenylethoxy, 1-phenylpropoxy, 2-phenylpropoxy, 1-methyl-1-phenylpropoxy, 1-methyl-2-phenylpropoxy, 1-methyl-3-phenylpropoxy and the like, with a preference for phenylalkoxy containing alkoxy having 1 to 4 carbon atom(s). The phenylalkoxy optionally has 1 to 5 substituent(s) on the phenyl and substitution sites are not particularly limited.

"Aminoalkoxy" is aminoalkoxy consisting of the above amino and C₁-C₈ alkoxy, and includes, for example,

aminomethoxy, methylaminomethoxy, dimethylaminomethoxy, 2-(dimethylamino)ethoxy, 3-(dimethylamino)propoxy, 4-(dimethylamino)butoxy and the like, with a preference for aminoalkoxy consisting of tertiary amino containing alkyl having 1 to 4 carbon atom(s), and alkoxy having 1 to 4 carbon atom(s).

"Alkoxyalkyl" is alkoxyalkyl consisting of the above C₁-C₈ alkoxy and C₁-C₈ alkyl, and includes, for example, methoxymethyl, ethoxymethyl, 2-methoxyethyl, propoxymethyl, isopropoxymethyl and the like, with a preference for alkoxyalkyl consisting of alkoxy having 1 to 4 carbon atom(s) and alkyl having 1 to 4 carbon atom(s).

"Phenoxyalkyl" is phenoxyalkyl consisting of the above phenoxy and C₁-C₈ alkyl, and includes, for example, phoxymethyl, 2-phenoxyethyl, 3-phenoxypropyl and the like, with a preference for phenoxyalkyl containing alkyl having 1 to 4 carbon atom(s). The phenoxyalkyl optionally has 1 to 5 substituent(s) on the phenyl and substitution sites are not particularly limited.

"Hydroxyalkyl" is hydroxyalkyl having the above C₁-C₈ alkyl, and includes, for example, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl and the like, with a preference for hydroxylalkyl containing alkyl having 1 to 4 carbon atom(s).

"Alkoxycarbonyl" is alkoxycarbonyl having the above C₁-C₈ alkoxy, and includes, for example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, pentyloxycarbonyl, hexyloxycarbonyl and structural isomers thereof, such as isopropoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, isopentyloxycarbonyl, neopentyloxycarbonyl, tert-pentyloxycarbonyl and the like, with a preference for alkoxycarbonyl, in which the alkoxy moiety has 1 to 4 carbon atom(s). The alkoxycarbonyl of R⁴ is preferably alkoxycarbonyl having 2 to 5 carbon atoms.

"Phenoxycarbonyl" is phenoxycarbonyl optionally

having 1 to 5 substituent(s) on the phenyl and substitution sites are not particularly limited.

"Aminocarbonyl" is aminocarbonyl having the above amino including mono- or di- C_1 - C_8 alkyl-substituted amino, and includes, for example, aminocarbonyl (carbamoyl), methylaminocarbonyl, dimethylaminocarbonyl, ethylaminocarbonyl, diethylaminocarbonyl, propylaminocarbonyl, dipropylaminocarbonyl and the like.

"Alkylthiocarbonyl" is alkylthiocarbonyl having the above C_1 - C_6 alkylthio, and includes, for example, methylthiocarbonyl, ethylthiocarbonyl, propylthiocarbonyl, butylthiocarbonyl and structural isomers thereof, such as isopropylthiocarbonyl, isobutylthiocarbonyl, sec-butylthiocarbonyl, tert-butylthiocarbonyl and the like, with a preference for alkylthiocarbonyl, in which the alkyl moiety has 1 to 3 carbon atoms.

"Carboxyalkyl" is carboxyalkyl having the above C_1 - C_8 alkyl, and includes, for example, carboxymethyl, carboxyethyl, carboxypropyl and the like, with a preference for carboxyalkyl containing alkyl having 1 to 4 carbon atom(s).

"Cycloalkoxyalkyl" is cycloalkoxyalkyl consisting of the above C_3 - C_8 cycloalkoxy and C_1 - C_8 alkyl, and includes, for example, cyclopropoxymethyl, cyclopropoxyethyl, cyclobutoxymethyl, cyclopentyloxymethyl, cyclohexyloxymethyl and the like, with a preference for cycloalkoxyalkyl consisting of cycloalkoxy having 3 to 6 carbon atoms and alkyl having 1 to 4 carbon atom(s). The cycloalkoxyalkyl optionally has 1 to 3 substituent(s) on the cycloalkyl and substitution sites are not particularly limited.

"Alkylsulfinyl" is alkylsulfinyl having the above C_1 - C_8 alkyl, and includes, for example, methylsulfinyl, ethylsulfinyl, propylsulfinyl, isopropylsulfinyl and the like, with a preference for alkylsulfinyl containing alkyl having 1 to 5 carbon atom(s). The alkylsulfinyl of R^4 is

preferably alkylsulfinyl having 1 to 4 carbon atoms.

"Phenylsulfinyl" means phenylsulfinyl optionally having 1 to 5 substituent(s) on the phenyl and substitution sites are not particularly limited.

"Alkylsulfonyl" is alkylsulfonyl having the above C₁-C₈ alkyl, and includes, for example, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl and the like, with a preference for alkylsulfonyl containing alkyl having 1 to 5 carbon atom(s). The alkylsulfonyl of R⁴ is preferably alkylsulfonyl having 1 to 4 carbon atoms.

"Phenylsulfonyl" means phenylsulfonyl optionally having 1 to 5 substituent(s) on the phenyl and substitution sites are not particularly limited.

"Mercaptoalkyl" is mercaptoalkyl having the above C₁-C₈ alkyl, and includes, for example, mercaptomethyl, mercaptoethyl, mercaptopropyl and the like, with a preference for mercaptoalkyl containing alkyl having 1 to 4 carbon atom(s).

"Alkylthioalkyl" is alkylthioalkyl consisting of the above C₁-C₆ alkylthio and C₁-C₈ alkyl, and includes, for example, methylthiomethyl, methylthioethyl, methylthiopropyl, ethylthiomethyl, ethylthioethyl, ethylthiopropyl and the like, with a preference for alkylthioalkyl consisting of alkylthio having 1 to 3 carbon atom(s) and alkyl having 1 to 4 carbon atom(s).

"Aryl" is aryl having 6 to 14 carbon atoms, and includes, for example, phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1-anthryl, 2-anthryl and the like. They may have 1 to 5 substituent(s) and substitution sites are not particularly limited.

"Aralkyl" is aralkyl wherein the above C₁-C₈ alkyl is substituted by the above C₆-C₁₄ aryl, and includes benzyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl and the like. These may have 1 to 5 substituent(s) on the aryl moiety and substitution sites are not particularly limited.

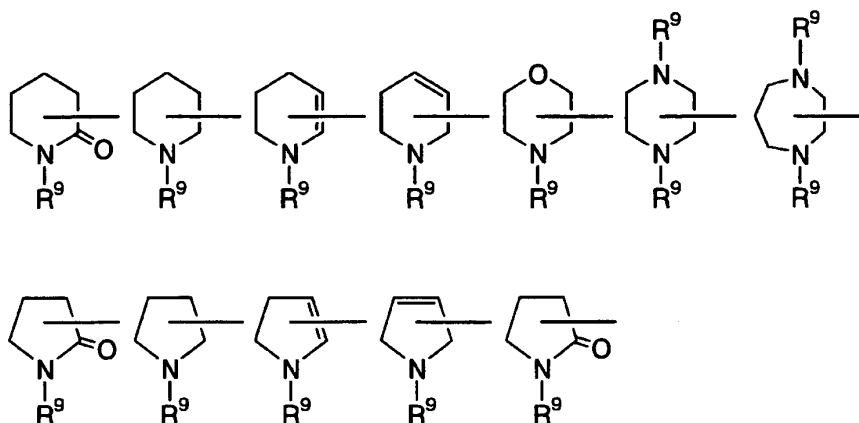
"Acyloxyacetyl" is acyloxyacetyl having the above C₂-C₁₄ acyl, and includes, for example, acetyloxyacetyl, propionyloxyacetyl, butyryloxyacetyl, benzoyloxyacetyl and the like.

"Acyloxyalkyl" is acyloxyalkyl having the above C₂-C₁₄ acyl and C₁-C₈ alkyl, and includes, for example, acetyloxymethyl, propionyloxymethyl, butyryloxymethyl, benzoyloxymethyl, 2-acetyloxyethyl, 2-propionyloxyethyl, 2-butyryloxyethyl, 2-benzoyloxyethyl and the like.

The substituent of the "phenyl optionally having substituent(s)" is exemplified by those mentioned for the "substituent" below, wherein the number of the substituent is generally 1 to 5, preferably 1 to 3. Phenyl having 1 or 2 substituent(s) is particularly preferable and substitution sites are not particularly limited.

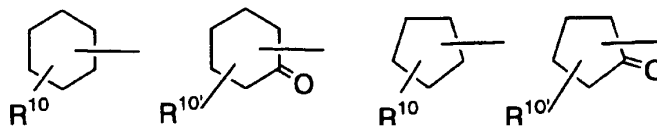
"Aromatic heterocyclic group" is a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group containing 1 to 3 heteroatom(s) of nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom, and includes, for example, thiophenyl, furanyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidyl, pyrazinyl and the like. The aromatic heterocyclic group may have 1 to 6 substituent(s) and substitution sites are not particularly limited.

"A saturated or unsaturated 4 to 7 membered heterocyclic ring optionally having substituent(s)" includes the following groups and the like.



wherein R⁹ is hydrogen, alkyl, acyl, aralkyl, cycloalkyl, formyl, haloalkyl, aminoalkyl, phenylalkyl, alkoxyalkyl, phenoxyalkyl, guanyl, hydroxyalkyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, carboxyalkyl, alkoxy carbonyl, phenoxy carbonyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, mercaptoalkyl, alkylthioalkyl, acyloxyacetyl, acyloxyalkyl, aryl optionally having substituent(s), aromatic heterocyclic group optionally having substituent(s), or phenylalkyl optionally having substituent(s).

"A saturated 3 to 7 membered carbocyclic ring having substituent(s)" includes the following groups and the like.



wherein R¹⁰ is alkyl, acyl, aralkyl, cycloalkyl, formyl, haloalkyl, aminoalkyl, alkoxyalkyl, phenylalkyl, phenoxyalkyl, amino, hydroxyalkyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, carboxyalkyl,

alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, mercaptoalkyl, alkylthioalkyl, acyloxyacetyl, acyloxyalkyl, aryl optionally having substituent(s), aromatic heterocyclic group optionally having substituent(s), or phenylalkyl optionally having substituent(s), and R^{10'} is hydrogen, alkyl, acyl, aralkyl, cycloalkyl, formyl, haloalkyl, aminoalkyl, alkoxyalkyl, phenylalkyl, phenoxyalkyl, amino, hydroxyalkyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, carboxyalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, mercaptoalkyl, alkylthioalkyl, acyloxyacetyl, acyloxyalkyl, aryl optionally having substituent(s), aromatic heterocyclic group optionally having substituent(s), or phenylalkyl optionally having substituent(s).

The substituent of the "aromatic heterocyclic group optionally having substituent(s)" is exemplified by those mentioned for the "substituent" below, wherein the number of the substituent is generally 1 to 6 and substitution sites are not particularly limited.

"Phenylalkyl" is phenylalkyl consisting of phenyl and the above C₁-C₈ alkyl, and includes, for example, benzyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 4-phenylbutyl, 1-phenylethyl, 1-methyl-2-phenylethyl, 1-phenylpropyl, 2-phenylpropyl, 1-methyl-1-phenylpropyl, 1-methyl-2-phenylpropyl, 1-methyl-3-phenylpropyl and the like, with a preference for phenylalkyl consisting of phenyl and alkyl having 1 to 4 carbon atom(s).

The kind and the number of the substituent of the "phenylalkyl optionally having substituent(s)" are the same as those for the above-mentioned "aromatic heterocyclic group" and substitution sites are not particularly limited.

"Dialkylphosphinyl" is dialkylphosphinyl having the above C₁-C₈ alkyl, and includes, for example,

dimethylphosphinyl, diethylphosphinyl, dipropylphosphinyl and the like, with a preference for dialkylphosphinyl containing alkyl having 1 to 4 carbon atom(s).

"Dialkylphosphonyl" is dialkylphosphonyl having the above C₁-C₈ alkyl, and includes, for example, dimethylphosphonyl, diethylphosphonyl, dipropylphosphonyl and the like, with a preference for dialkylphosphonyl containing alkyl having 1 to 4 carbon atom(s).

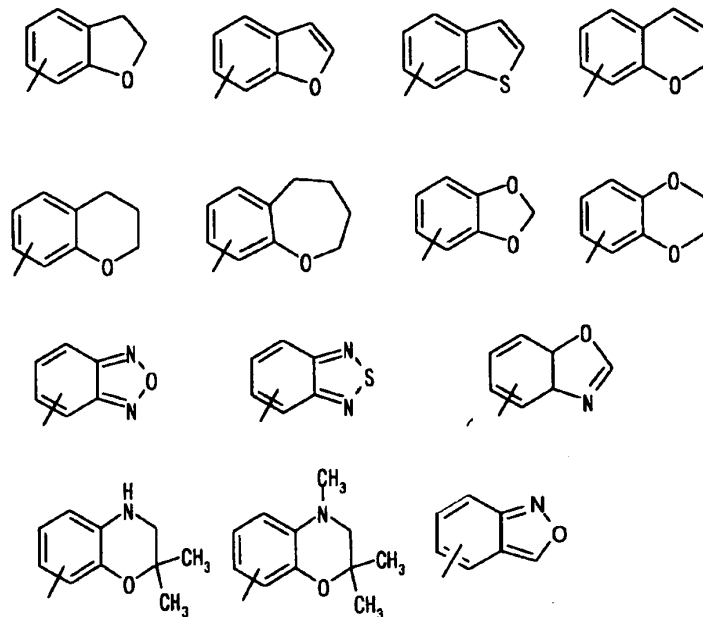
In the present specification, "substituent" includes alkyl, acyl, cycloalkyl, phenyl, aromatic heterocyclic group, phenylalkyl, hydroxy, carboxy, thiol, halogen, amino, formyl, carbamoyl, cyano, nitro, alkylthio, haloalkyl, aminoalkyl, acylamino, alkoxy, cycloalkoxy, phenoxy, phenylalkoxy, aminoalkoxy, alkoxyalkyl, phenoxyalkyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkylsulfinyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl and the like.

"Ring optionally containing heteroatom(s)" is a 5 or 6 membered carbocyclic ring optionally containing 1 to 3 heteroatom(s) consisting of nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom, with particular preference given to a ring containing sulfur atom. The ring may be substituted by one or more of the above substituents or oxo groups. The substitution site is not particularly limited. This ring is formed by R² and R³ in the formula (I) together with the attached carbon atom. By forming this ring, a spiro ring is formed in the compound of the formula (I). The above ring can be fused with a benzene ring optionally having substituent(s) and substitution sites are not particularly limited. Such a ring includes, for example, 2,3-dihydrobenzo[b]thiophene, 2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-1-oxide and the like.

"A group derived from a benzene ring fused with a saturated or unsaturated 5 or 6 membered carbocyclic ring" represents a group derived from naphthalene, 1,2-dihydronaphthalene, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene, indan and the like. Of these, naphthyl such as naphthalen-1-yl

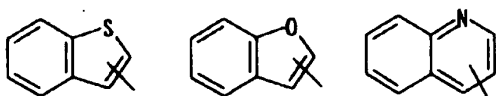
and the like, and indanyl such as indan-4-yl and the like are preferable. The group may have 1 to 4 substituent(s) and substitution sites are not particularly limited.

"A group derived from a benzene ring fused with a saturated or unsaturated 5 to 7 membered carbocyclic ring containing 1 to 3 heteroatom(s)" includes the following groups and the like.



Of these, 2,1,3-benzoxadiazole, dihydrobenzo[b]furan, methylenedioxyphenyl and 3,4-dihydro-2H-benzopyrane are preferable, and 2,1,3-benzoxadiazol-4-yl, 2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-yl, 2,3-(methylenedioxy)phenyl and 3,4-dihydro-2H-benzopyran-8-yl are particularly preferable. The group may have 1 to 3 substituent(s) and substitution sites are not particularly limited.

"A group derived from a 5 to 7 membered saturated or unsaturated carbocyclic ring containing 1 to 3 heteroatom(s), which is fused with a benzene ring" includes the following groups and the like.



The group may have 1 to 5 substituent(s) and substitution sites are not particularly limited.

"Alkylcarbonylalkyl" is C_1-C_4 alkyl-carbonyl- C_1-C_4 -alkyl, and includes, for example, methylcarbonylmethyl, ethylcarbonylmethyl, propylcarbonylmethyl, butylcarbonylmethyl and the like.

"Arylaminoalkyl" is C_6-C_{10} aryl-aminocarbonyl, and includes, for example, phenylaminocarbonyl, naphthylaminocarbonyl and the like. The arylaminocarbonyl optionally has 1 to 3 substituent(s) on the aryl and substitution sites are not particularly limited.

"Aralkylaminocarbonyl" is C_7-C_{14} aralkyl-aminocarbonyl, and includes, for example, benzylaminocarbonyl and the like. The aralkylaminocarbonyl optionally has 1 to 3 substituent(s) on the aryl and substitution sites are not particularly limited.

"Alkyl substituted by a saturated or unsaturated 4 to 7 membered ring containing 1 or 2 nitrogen atom(s), which optionally has a substituent" means C_1-C_8 alkyl substituted by "a saturated or unsaturated 4 to 7 membered ring containing 1 or 2 nitrogen atom(s)" such as pyrrole, pyrroline, pyrazole, pyridine, piperidine, piperazine, homopiperadine or morpholine and the like, which optionally has a substituent such as C_1-C_4 alkyl, C_6-C_{10} aryl such as phenyl, naphthyl and the like, and includes, for example, (4-phenylpiperazin-1-yl)methyl, 2-(4-phenylpiperazin-1-yl)ethyl, 3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propyl, (4-(naphthalen-1-yl)piperazin-1-yl)methyl, 2-(4-(naphthalen-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl, (4-methylhomopiperazin-1-yl)methyl and the like.

"Phenylaminoalkyl" is phenylamino- C_1-C_4 alkyl, and

includes, for example, phenylaminomethyl, 2-phenylaminoethyl, 3-phenylaminopropyl, 4-phenylaminobutyl and the like. The phenylaminoalkyl optionally has 1 to 3 substituent(s) on the phenyl and substitution sites are not particularly limited.

"Phenylalkylcarbonyl" is phenyl-C₁-C₄ alkyl-carbonyl, and includes, for example, benzylcarbonyl, 2-phenylethylcarbonyl, 3-phenylpropylcarbonyl, 4-phenylbutylcarbonyl and the like. The phenylalkylcarbonyl optionally has 1 to 3 substituent(s) on the phenyl and substitution sites are not particularly limited.

"Alkyl" in the R¹¹ is C₁-C₄ alkyl, and includes, for examples, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl and the like.

"Alkylsulfonyl" in the R¹¹ is C₁-C₄ alkyl-sulfonyl, and includes, for example, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl and the like.

"Phenylsulfonyl" in the R¹¹ is phenylsulfonyl optionally having 1 to 3 substituent(s) on the phenyl and substitution sites are not particularly limited.

"Phenylalkylsulfonyl" in the R¹¹ is phenyl-C₁-C₄ alkyl-sulfonyl, and includes, for example, benzylsulfonyl, 2-phenylethylsulfonyl, 3-phenylpropylsulfonyl, 4-phenylbutylsulfonyl and the like. The phenylalkylsulfonyl optionally has 1 to 3 substituent(s) on the phenyl and substitution sites are not particularly limited.

"Alkylsulfinyl" in the R¹¹ is C₁-C₄ alkyl-sulfinyl, and includes, for example, methylsulfinyl, ethylsulfinyl, propylsulfinyl and the like.

"Phenylsulfinyl" in the R¹¹ is phenylsulfinyl optionally having 1 to 3 substituent(s) on the phenyl and substitution sites are not particularly limited.

"Phenylalkylsulfinyl" in the R¹¹ is phenyl-C₁-C₄ alkyl-sulfinyl, and includes, for example, benzylsulfinyl, 2-phenylethylsulfinyl, 3-phenylpropylsulfinyl, 4-phenylbutylsulfinyl and the like. The phenylalkylsulfinyl

optionally has 1 to 3 substituent(s) on the phenyl and substitution sites are not particularly limited.

"Alkoxy-carbonyl" in the R^{11} is C_1-C_4 alkoxy-carbonyl, and includes, for example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl and the like.

"Phenylalkoxy-carbonyl" in the R^{11} is phenyl- C_1-C_4 alkoxy-carbonyl, and includes, for example, benzyloxy-carbonyl, 2-phenylethoxycarbonyl, 3-phenylpropoxycarbonyl, 4-phenylbutoxycarbonyl and the like. The phenylalkoxy-carbonyl optionally has 1 to 3 substituent(s) on the phenyl and substitution sites are not particularly limited.

"Alkyl-carbonyl" in the R^{11} is C_1-C_4 alkyl-carbonyl and includes, for example, acetyl, propionyl, butylcarbonyl and the like.

"Phenylcarbonyl" in the R^{11} is phenylcarbonyl optionally having 1 to 3 substituent(s) on the phenyl and substitution sites are not particularly limited.

"Phenylalkylcarbonyl" in the R^{11} is phenyl- C_1-C_4 alkyl-carbonyl, and includes, for example, benzylcarbonyl, 2-phenylethylcarbonyl, 3-phenylpropylcarbonyl, 4-phenylbutylcarbonyl and the like. The phenylalkylcarbonyl optionally has 1 to 3 substituent(s) on the phenyl and substitution sites are not particularly limited.

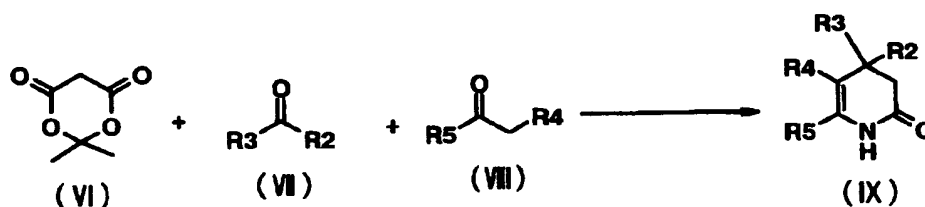
"Phenoxy-carbonyl" in the R^{11} means phenoxy-carbonyl optionally having 1 to 3 substituent(s) on the phenyl and substitution sites are not particularly limited.

"Alkyl" in the R^{12} is C_1-C_4 alkyl, and includes, for examples, methyl, ethyl, propyl, iso-propyl, butyl, iso-butyl, tert-butyl and the like.

The compounds, represented by the formula (I) of the present invention can be converted to acid addition salts with pharmaceutically acceptable acids and such acid addition salts are also encompassed in the present invention. Such acid addition salts include, for example, salts with inorganic acids such as hydrochloric acid,

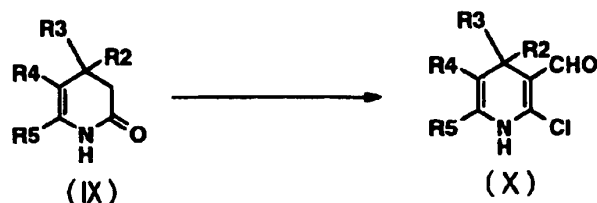
hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, and salts with organic acids such as formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, propionic acid, oxalic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid, lactic acid, malic acid, citric acid, tartaric acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, glutamic acid and the like. When an asymmetric carbon atom exists, optical isomers and racemates thereof can be present, and all of these are encompassed in the present invention.

Of the compounds (I) of the present invention, a compound wherein R^0 is hydrogen can be synthesized as shown in the following according to the method described in J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 947 (1996) and the like. (First Production Method)



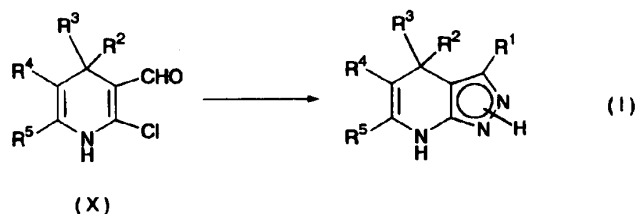
wherein R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as defined above.

Meldrum's acid of the formula (VI) and a carbonyl derivative of the formula (VII) are reacted with a carbonyl derivative of the formula (VIII) in the presence of ammonium acetate to give an amide derivative of the formula (IX). The reaction is carried out in the presence of a carboxylic acid solvent inert to the reaction. As the solvent, formic acid, acetic acid, propionic acid, butyric acid, valeric acid and the like are generally used. The reaction is carried out at any temperature, for example, from 0°C to 200°C, preferably from 60°C to 100°C.



wherein R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as defined above.

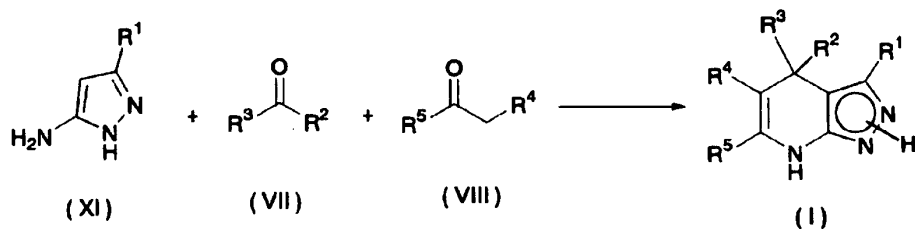
The obtained amide derivative of the formula (IX) is reacted in the presence of dimethylformamide and phosphorus oxychloride to give a formyl derivative of the formula (X). The reaction is carried out in the presence of a solvent inert to the reaction. As the solvent, ether, tetrahydrofuran, dioxane, ethyl acetate, acetonitrile, benzene, toluene, chloroform, dichloromethane, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide and the like are generally used. The reaction is carried out at any temperature, for example, from 0°C to 200°C , preferably from 0°C to 60°C .



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as defined above.

The compound (I) of the present invention can be produced by reacting the obtained formyl derivative of the formula (X) in the presence of hydrazine. The reaction is carried out in the presence of a solvent inert to the reaction. As the solvent, ether, tetrahydrofuran, dioxane, ethyl acetate, acetonitrile, benzene, toluene, chloroform, dichloromethane, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, pyridine, alcohol and the like are generally used. The reaction is carried out at any temperature, for example, from 0°C to 200°C , preferably from 60°C to 100°C .

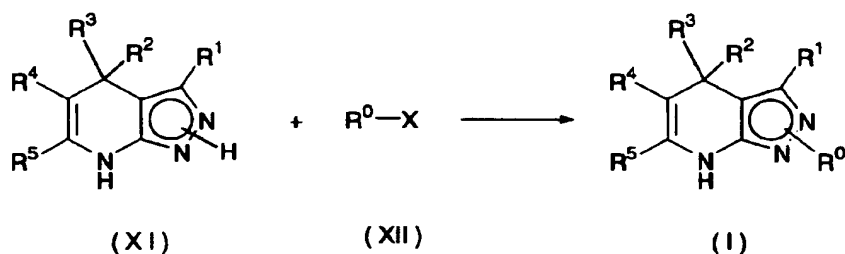
The carbonyl derivative of the formula (VII), which is a starting material, can be synthesized according to the methods described in J. Org. Chem., 46, 783 (1981), Eur. J. Med. Chem., 31, 3 (1996) and Tetrahedron Lett., 24, 5023 (1983). The carbonyl derivative of the formula (VIII) can be synthesized according to the method described in Synthesis, 290 (1993).
(Second Production Method)



wherein R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined above.

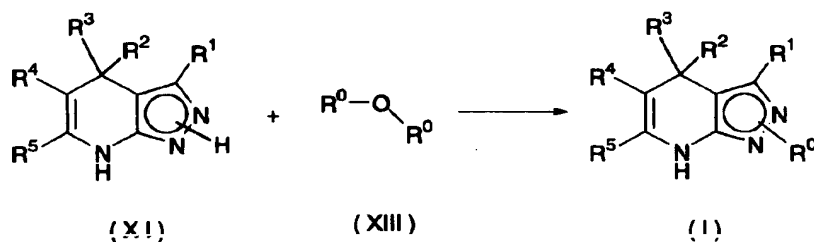
The compounds (I) of the present invention can be produced by reacting aminopyrazole of the formula (XI) and a carbonyl derivative of the formula (VII) with a carbonyl derivative of the formula (VIII). The reaction is carried out in the presence of a solvent inert to the reaction. As the solvent, ether, tetrahydrofuran, dioxane, ethyl acetate, acetonitrile, benzene, toluene, chloroform, dichloromethane, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, alcohol and the like are generally used. The reaction is carried out at any temperature, for example, from 0°C to 200°C, preferably from 60°C to 100°C.

Of the compounds (I) of the present invention, a compound wherein R⁰ is a substituent other than hydrogen can be synthesized as follows.
(Third Production Method)



wherein R⁰, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined above, and X represents halogen, provided that R⁰ is not hydrogen.

The compounds (I) of the present invention can be produced by reacting a dihydropyrazolopyridine derivative of the formula (XI) with halide of the formula (XII) in the presence of a base. Suitable base includes, for example, triethylamine, diisopropylethylamine, 4-dimethylaminopyridine and the like. The reaction is carried out in the presence of a solvent inert to the reaction. As the solvent, one without hydroxy group is generally used, such as tetrahydrofuran, ethyl acetate, benzene, toluene, chloroform, dichloromethane, dimethylformamide, dimethylimidazolidinone and the like. The reaction is carried out at any temperature, for example, from -10°C to 200°C, preferably from 0°C to 100°C. (Fourth Production Method)



wherein R⁰, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined above, provided that R⁰ is not hydrogen.

The compounds (I) of the present invention can be produced by reacting a dihydropyrazolopyridine derivative of the formula (XI) with anhydride of the formula (XIII)

such as acetic anhydride in the presence of a base. Suitable base includes, for example, triethylamine, pyridine, 4-dimethylaminopyridine and the like. The reaction is carried out in the presence of a solvent inert to the reaction. As the solvent, one without hydroxy group is generally used, such as tetrahydrofuran, ethyl acetate, benzene, toluene, chloroform, dichloromethane, dimethylformamide, dimethylimidazolidinone, pyridine and the like. The reaction is carried out at any temperature, for example, from -10°C to 200°C, preferably from 0°C to 100°C.

Those skilled in the art should understand that the above production methods can be modified corresponding to the desired compounds.

The compound (I) of the present invention thus produced can be isolated and purified as a free compound or a salt thereof. Isolation and purification is carried out by a conventional chemical process such as extraction, concentration, evaporation, crystallization, filtration, recrystallization, various kinds of chromatography and the like. When the purified product obtained is a racemate, a desired optically active compound can be separated by, for example, fractional recrystallization with optically active acid, or passing through a column packed with optically active carrier. The present invention also encompasses optically active compounds.

The compounds of the present invention obtained by the above methods have a weak inhibitory activity on kinases other than GSK-3 β such as CaM kinase II, MAP kinase, Casein kinase, PKA, PKC and ROCK, but have a strong inhibitory activity on GSK-3 β . Therefore, the compounds of the present invention have a GSK-3 β -selective inhibitory activity and can be medicaments with small side-effect for diabetes, diabetic complications, neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease, ischemic cerebrovascular disorders, Down's syndrome, cerebral ischemia due to

cerebral amyloid angiopathy, progressive supranuclear paralysis, subacute sclerosing panencephalitic Parkinsonism, postencephalitic Parkinsonism, boxer's encephalopathy, Parkinsonism dementia complex of Guam, Lewy body disease, Pick's disease, corticobasal degeneration, frontotemporal dementia, AIDS encephalopathy, Huntington's disease, manic-depressive psychosis and the like), alopecia, breast cancer, non-small cell lung carcinoma, thyroid cancer, T or B-cell leukemia, several virus-induced tumors. In addition, the compounds of the present invention are useful as immunopotentiators.

Formulations comprising the compounds of the present invention or salts thereof as an active ingredient are prepared using carriers, excipients and other additives conventionally used for formulation. The carrier and excipient for formulation may be a solid or liquid, and include, for example, lactose, magnesium stearate, starch such as corn starch, talc, gelatin, agar, pectin, gum Arabic, olive oil, sesame oil, cacao butter, ethylene glycol and other conventionally used substances. Administration may be oral administration of tablet, pill, capsule, granule, powder, solution and the like, or parenteral administration of injection (intravenous injection, intramuscular injection and the like), suppository, transdermal agent and the like. While the dose is appropriately determined on each case in consideration of symptom, age and sex of the administration subject, and the like, it is generally 1 - 1,000 mg, preferably 50 - 200 mg per day for an adult person, which is orally administered once to several times a day, or 1 - 500 mg per day for an adult person, which is intravenously administered once to several times a day, or continuously administered intravenously for 1 to 24 hours a day.

Examples

The present invention is described in detail in the following, based on Examples, Formulation Examples and Experimental Examples. The scope of the present invention is not limited to these examples.

Example 1

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-6-(1-t-butoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]-pyridine

To a solution of ethyl isonipecotate (10.0 g) in THF (200 mL) was added triethylamine (7.8 g), 4-dimethylamino-pyridine (0.8 g) and di-tert-butyldicarbonate (15.3 g) at 0°C and the mixture was stirred for an hour. The mixture was extracted with ethyl acetate and the solvent was evaporated under reduced pressure to give ethyl N-Boc-piperidine-4-carboxylate (16.3 g) as a colorless oil. To a solution of acetonitrile (3.2 g) in THF (300 mL) was added n-BuLi (44 mmol) at -78°C and stirred for three hours. Further, ethyl N-Boc-piperidine-4-carboxylate (16.3 g) was added and the mixture was stirred for an hour. After acidification with hydrochloric acid, the mixture was extracted with ethyl acetate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate (5:1)) to give 1-(N-Boc-piperidin-4-yl)-2-cyanoethan-1-one (11.6 g) as a colorless oil. A solution of 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde (1.0 g), 3-aminopyrazole (0.6 g) and 2-(N-Boc-piperidin-4-yl)-1-cyanoethan-2-one (1.7 g) in acetonitrile (10 mL) was heated under reflux overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, and the precipitated crystals were collected by filtration to give the title compound (2.0 g) as colorless crystals.

MP: 226°C.

Anal. Calcd. For: C₂₃H₂₅N₇O₃: C, 61.73; H, 5.63; N, 21.97.

Found: C, 61.45; H, 5.82; N, 21.61.

MS (EI): 447 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.42 (9H, m), 1.59-1.62 (2H, m), 1.89-1.92 (2H, m), 2.62-2.86 (3H, m), 4.05-4.08 (2H, m), 5.40 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$ and 6.6Hz), 7.92 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.81 (1H, brs), 12.24 (1H, brs).

Example 2

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-6-(1-t-butoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]-pyridine (1.7 g) was added to trifluoroacetic acid (20 mL) at 0°C and the mixture was stirred for an hour. The solvent was evaporated under reduced pressure. After alkalification with sodium bicarbonate, the mixture was extracted with ethyl acetate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was washed with acetonitrile, and the precipitated crystals were collected by filtration to give the title compound (0.83 g) as yellow crystals.

MP: 216°C .

MS (EI): 348 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.78-1.81 (2H, m), 2.07-2.11 (2H, m), 2.80-2.86 (3H, m), 3.27-3.30 (3H, m), 5.39 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$ and 6.6Hz), 7.92 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.86 (1H, brs), 12.24 (1H, brs).

Example 3

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

To a solution of 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (0.7 g) in MeOH (200 mL) was added 37% formaldehyde (0.18 g), sodium cyanoborohydride (0.19 g) and acetic acid (0.36

g) at room temperature and the mixture was stirred overnight. After alkalification with sodium bicarbonate, the mixture was extracted with ethyl acetate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was washed with acetonitrile, and the precipitated crystals were collected by filtration to give the title compound (0.32 g) as yellow crystals.

MP: >270°C.

MS(EI): 361 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.57-1.60 (2H, m), 1.82-1.88 (2H, m), 2.01-2.06 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.58-2.61 (1H, m), 2.85-2.88 (2H, m), 5.40 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=6.6Hz), 7.58 (1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.91 (1H, d, J=9.0Hz), 9.76 (1H, brs), 12.17 (1H, brs).

Example 4

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-6-(1-t-butoxycarbonyl-piperidin-3-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]-pyridine

The title compound was prepared from ethyl nipecotate, 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1.

MP: 229°C.

Anal. Calcd. For: C₂₃H₂₅N₇O₃: C, 61.73; H, 5.63; N, 21.97.

Found: C, 61.56; H, 5.66; N, 21.67.

MS(EI): 447 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.32-1.40 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.69-1.78 (2H, m), 2.69-2.76 (2H, m), 3.16-3.19 (1H, m), 3.92-3.95 (2H, m), 5.42 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=6.6Hz), 7.58 (1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92 (1H, d, J=9.0Hz), 9.87 (1H, brs), 12.21 (1H, brs).

Example 5

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-3-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2,1,3-benzoxa-

diazol-4-yl)-6-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-3-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 2.

MP:202°C.

Anal.Calcd.For: C₁₈H₁₇N₇O: C, 62.24; H, 4.93; N, 28.23.

Found: C, 61.97; H, 5.13; N, 27.89.

MS(EI): 347 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.42-1.45 (1H, m), 1.72-1.88 (3H, m), 2.66-2.84 (5H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 5.38 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=6.6Hz), 7.58 (1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.91 (1H, d, J=9.0Hz), 10.39 (1H, brs), 12.17 (1H, brs).

Example 6

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methylpiperidin-3-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-3-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 3.

MP:228°C.

MS(EI): 361 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.53-1.76 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.47-2.55 (4H, m), 2.93-2.96 (1H, m), 5.38 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=6.6Hz), 7.59 (1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92 (1H, d, J=9.0Hz), 10.16 (1H, brs), 12.20 (1H, brs).

Example 7

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-6-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-2-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl pipicolinate, 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1.

MS(EI): 447 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.27 and 1.32 (9H, s), 1.42-1.97 (6H, m), 3.30-3.33 (1H, m), 3.53-3.61 (1H, m), 4.47-4.50 (1H, m), 5.37 and 5.39 (1H, s), 7.26 and 7.29 (1H, s), 7.38-

7.44 (1H,m), 7.54-7.60 (1H,m), 7.90-7.93 (1H,m), 9.63 and 9.73 (1H,brs), 12.16 (1H,brs).

Example 8

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-2-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-6-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-2-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 2.

MS(EI): 347 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.27-1.88 (6H,m), 3.12-3.16 (1H,m), 4.12-4.15 (1H,m), 4.48-4.58 (1H,m), 5.64 and 5.66 (1H,s), 7.22-7.28 (1H,m), 7.45-7.52 (2H,m), 7.87-7.90 (1H,m), 8.26 (1H,br), 10.92 and 10.94 (1H,brs), 12.35 (1H,brs).

Example 9

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-6-(4-t-butoxycarbonylmorpholin-2-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl morpholine-2-carboxylate, 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde and 3-amino-pyrazole in the same manner as in Example 1.

MS(EI): 449 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.36 and 1.40 (9H,s), 2.95-3.06 (2H,m), 3.50-3.52 (1H,m), 3.75-3.95 (3H,m), 4.34-4.40 (1H,m), 5.44 and 5.48 (1H,s), 7.26 and 7.30 (1H,s), 7.42-7.45 (1H,m), 7.57-7.62 (1H,m), 7.93-7.96 (1H,m), 9.84 and 9.92 (1H,brs), 12.23 (1H,brs).

Example 10

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(morpholin-2-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-6-(4-t-butoxycarbonylmorpholin-2-yl)-5-cyano-

4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 2.

MS(EI): 349(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.64-2.95(4H, m), 3.53(1H, br), 3.55-3.57(1H, m), 3.82-3.85(1H, m), 4.41-4.45(1H, m), 5.43 and 5.44(1H, s), 7.24 and 7.28(1H, s), 7.38-7.41(1H, m), 7.56-7.61(1H, m), 7.91-7.94(1H, m), 9.74 and 9.76(1H, brs), 12.19(1H, brs).

Example 11

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(4-methylmorpholin-2-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(morpholin-2-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 3.
MP: 143°C.

MS(EI): 363(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.21(3H, s), 2.19-2.30(2H, m), 2.60-2.69(2H, m), 3.60-3.62(1H, m), 3.88-3.92(1H, m), 4.48-4.50(1H, m), 5.44(1H, s), 7.28(1H, s), 7.39(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.80(1H, brs), 12.20(1H, brs).

Example 12

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-6-(1-t-butoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl 1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-carboxylate, 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1.

MP: 222°C.

MS(EI): 445(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.41(9H, s), 2.35-2.39(2H, m), 3.46-3.48(2H, m), 3.90-3.92(2H, m), 5.43(1H, s), 6.06-6.09(1H, m), 7.28(1H, s), 7.45(1H, d, J=6.6Hz), 7.60(1H, dd, J=9.0Hz

and 6.6Hz), 7.93(1H,d,J=9.0Hz), 9.94(1H,brs), 12.19(1H,brs).

Example 13

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-6-(1-t-butoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 2.

MP:180°C.

MS(EI):345(M⁺).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm): 2.26-2.32(2H,m), 2.87-2.90(2H,m), 3.30-3.36(3H,m), 5.42(1H,s), 6.09-6.10(1H,m), 7.30(1H,s), 7.43(1H,d,J=6.6Hz), 7.60(1H,dd,J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H,d,J=9.0Hz), 9.87(1H,brs), 12.18(1H,brs).

Example 14

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 3.

MP:218°C.

MS(EI):359(M⁺).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm): 2.24(3H,s), 2.35-2.42(2H,m), 2.91-2.93(2H,m), 3.31-3.33(2H,m), 5.42(1H,s), 6.04-6.05(1H,m), 7.27(1H,s), 7.43(1H,d,J=6.6Hz), 7.59(1H,dd,J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H,d,J=9.0Hz), 9.87(1H,brs), 12.17(1H,brs).

Example 15

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-6-(2-(N-t-butoxycarbonyl-N-methylamino)ethyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

To a solution of ethyl 3-aminopropionate hydrochloride

(19 g) in THF (600 mL) was added triethylamine (44 mL), dimethylaminopyridine (1.5 g) and di-*tert*-butyldicarbonate (30 g) at 0°C and the mixture was stirred at 40°C for four hours. The mixture was extracted with ethyl acetate and the solvent was evaporated under reduced pressure to give ethyl *N*-Boc-3-aminopropionate (16.7 g) as a colorless oil. To a solution of ethyl *N*-Boc-3-aminopropionate (5.0 g) in THF (50 mL) was added *t*-BuOK (2.8 g) and methyl iodide (4.9 g) at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for an hour. The mixture was extracted with ethyl acetate and the solvent was evaporated under reduced pressure to give ethyl 3-(*N*-Boc-*N*-methylamino)propionate (4.3 g) as a colorless oil. Subsequently, the title compound was prepared from ethyl 3-(*N*-Boc-*N*-methylamino)propionate, 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1.

MP: 240°C.

Anal. Calcd. For: C₂₁H₂₃N₇O₃: C, 59.85; H, 5.50; N, 23.26.

Found: C, 59.69; H, 5.45; N, 23.22.

MS (EI): 421 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.26 and 2.32 (9H, s), 2.62-2.63 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.48-3.55 (2H, m), 5.40 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=6.6Hz), 7.57 (1H, dd, J=9.0Hz and 6.6 Hz), 7.92 (1H, d, J=9.0Hz), 10.07 (1H, brs), 12.15 (1H, brs).

Example 16

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(2-(*N*-methylamino)ethyl)-2H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-6-(2-(*N*-*t*-butoxycarbonyl-*N*-methylamino)ethyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine in the same manner as in Example 2.

MP: 174°C.

MS (EI): 321 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 2.50-2.78 (4H, m), 3.31 (3H, br), 5.39 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=6.6Hz),

7.58 (1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.91 (1H, d, J=9.0Hz).

Example 17

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-6-(2-(N-t-butoxycarbonyl-amino)ethyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl 3-amino-propionate hydrochloride, 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1.
MP: 231°C.

Anal. Calcd. For: C₂₀H₂₁N₇O₃: C, 58.96; H, 5.20; N, 24.06.

Found: C, 58.81; H, 5.19; N, 23.82.

MS (EI): 407 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.33 (9H, s), 2.55-2.60 (2H, m), 3.23-3.33 (2H, m), 5.41 (1H, s), 6.81 (1H, brs), 7.25 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=6.6Hz), 7.57 (1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92 (1H, d, J=9.0Hz), 9.94 (1H, brs), 12.14 (1H, brs).

Example 18

6-(2-Aminoethyl)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-6-(2-(N-t-butoxycarbonylamino)ethyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 2.

MS (EI): 307 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.50-2.54 (2H, m), 2.88 (2H, t, J=7.3Hz), 3.35 (4H, br), 5.40 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=6.6Hz), 7.58 (1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92 (1H, d, J=9.0Hz).

Example 19

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(2-(N,N-dimethylamino)ethyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(2-(N-methylamino)-ethyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in

Example 3.

MP: 215°C.

MS (EI): 335 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.19 (6H, s), 2.45-2.62 (4H, m),
5.41 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=6.6Hz),
7.58 (1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92 (1H, d, J=9.0Hz),
10.04 (1H, brs), 12.16 (1H, brs).

Example 20

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-6-((N-t-butoxycarbonyl-N-methylamino)methyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]-pyridine

The title compound was prepared from glycine ethyl ester hydrochloride, 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde and 3-amino-pyrazole in the same manner as in Example 15.

MP: 207°C.

Anal. Calcd. For: C₂₀H₂₁N₇O₃: C, 58.96; H, 5.20; N, 24.06.

Found: C, 58.80; H, 5.12; N, 24.38.

MS (EI): 407 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.33 and 1.39 (9H, s),
2.81 (3H, s), 4.13-4.20 (2H, m), 5.42 (1H, s), 7.29 (1H, s),
7.43 (1H, d, J=6.6Hz), 7.58 (1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz),
7.94 (1H, d, J=9.0Hz), 9.33 (1H, brs), 12.15 (1H, brs).

Example 21

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-((N-methylamino)methyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
Trifluoroacetate

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-6-((N-t-butoxycarbonyl-N-methylamino)methyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]-pyridine (0.6 g) was added to trifluoroacetic acid (10 mL) at 0°C and the mixture was stirred for an hour. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was crystallized by ethanol, and the precipitated crystals were collected by filtration to give the title compound (0.1 g) as yellow crystals.

MP:174°C.

MS(EI):307(M⁺).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm): 3.10(3H,s), 4.51-4.68(2H,m), 7.24(1H,d,J=6.6Hz), 7.45(1H,s), 7.52(1H,dd,J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.89(1H,d,J=9.0Hz), 8.08-8.20(2H,br), 10.81(1H,brs), 12.41(1H,brs).

Example 22

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(4-(N-methylamino)cyclohexyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl 4-aminocyclohexanecarboxylate, 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 15, and Example 2 followed.

MS(EI):375(M⁺).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm): 1.32-1.35(2H,m), 1.81-2.12(6H,m), 2.57(3H,s), 2.65-2.69(1H,m), 2.81-2.85(1H,m), 5.39(1H,s), 7.28(1H,s), 7.41(1H,d,J=6.6Hz), 7.59(1H,dd,J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H,d,J=9.0z), 8.54(1H,br), 9.79(1H,brs), 12.22(1H,brs).

Example 23

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(4-(N,N-dimethylamino)cyclohexyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(4-(N-methylamino)-cyclohexyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 3.

MP:241°C.

MS(EI):389(M⁺).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm): 1.15-2.02(9H,m), 2.15 and 2.21(6H,s), 2.62-2.76(1H,m), 5.38 and 5.43(1H,s), 7.26(1H,s), 7.38-7.44(1H,m), 7.56-7.62(1H,m), 7.90-7.96(1H,m), 9.74(1H,brs), 12.18(1H,brs).

Example 24

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-phenylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

To a solution of ethyl isonipecotate (8.9 g) in CH_2Cl_2 (500 mL) was added triphenyl bismus (25 g) and Copper(II)acetate (10.3 g) at room temperature, the mixture was stirred overnight. After filtration, the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate (10:1)) to give ethyl 1-phenyl-piperidin-4-carboxylate (8.6 g) as colorless crystals. To a solution of acetonitrile (1.9 g) in THF (200 mL) was added *n*-BuLi (41 mmol) at -78°C . Further, ethyl 1-phenylpiperidin-4-carboxylate (8.6 g) was added and the mixture was stirred for an hour. After acidification with hydrochloric acid, the mixture was extracted with ethyl acetate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate (10:1)) to give 1-(1-phenylpiperidin-4-yl)-2-cyanoethan-1-one (2.0 g) as colorless crystals. A solution of 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde (0.3 g), 3-aminopyrazole (0.2 g) and 1-(1-phenylpiperidin-4-yl)-2-cyanoethan-1-one (0.5 g) in acetonitrile (10 mL) was heated under reflux overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, and the precipitated crystals were collected by filtration to give the title compound (0.6 g) as colorless crystals.

MS (FAB): 424 ($\text{M}^+ + 1$).

^1H -NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.73-1.76 (2H, m), 2.14-2.16 (2H, m), 2.62-2.66 (2H, m), 2.81-2.84 (1H, m), 3.90-3.84 (2H, m), 5.41 (1H, s), 6.75 (1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$ and 7.2Hz), 6.94-6.96 (2H, m), 7.18-7.27 (3H, m), 7.42 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$ and 6.6Hz), 7.92 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.81 (1H, brs), 12.17 (1H, brs).

Example 25

6-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

To a solution of ethyl isonipecotate (8.0 g) in THF (100 mL) was added triethylamine (5.7 g), dimethylaminopyridine (0.6 g) and acetyl chloride (4.4 g) at 0°C and the mixture was stirred for an hour. The mixture was extracted with ethyl acetate and the solvent was evaporated under reduced pressure to give ethyl 1-acetylpiperidine-4-carboxylate (10 g) as a colorless oil. To a solution of acetonitrile (2.5 g) in THF (300 mL) was added *n*-BuLi (57 mmol) at -78°C. Further, ethyl 1-acetylpiperidine-4-carboxylate (10 g) was added and the mixture was stirred for an hour. After acidification with hydrochloric acid, the mixture was extracted with ethyl acetate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate (10:1)) to give 1-(1-acetyl-piperidin-4-yl)-2-cyanoethan-1-one (7.5 g) as a colorless oil. A solution of 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde (0.3 g), 3-aminopyrazole (0.17 g) and 1-(1-acetylpiperidin-4-yl)-2-cyanoethan-1-one (0.4 g) in acetonitrile (10 mL) was heated under reflux overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, and the precipitated crystals were collected by filtration to give the title compound (0.49 g) as yellow crystals.

MP: 248°C.

MS (FAB): 340 ($M^+ + 1$).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.62-1.64 (2H, m), 1.82-1.84 (1H, m), 2.00-2.02 (4H, m), 2.49-2.50 (1H, m), 2.94-3.07 (2H, m), 3.89-3.92 (1H, m), 4.48-4.51 (1H, m), 5.40 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$ and 6.6Hz), 7.92 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.81 (1H, brs), 12.18 (1H, brs).

Example 26

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-6-(1-benzoylpiperidin-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from benzoylchloride, ethyl isonipecotate, 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 25.

MP:228°C.

MS (FAB): 452 ($M^+ + 1$).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.59-1.76 (2H, m), 2.04-2.08 (2H, m), 2.76-2.80 (1H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.58-3.60 (1H, m), 4.60-4.63 (1H, m), 5.41 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.43-7.46 (6H, m), 7.56-7.59 (1H, m), 7.92 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.90 (1H, brs), 12.21 (1H, brs).

Example 27

6-(1-Acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from acetyl chloride, ethyl 1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-carboxylate, 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 25.

MP:237°C.

MS (EI): 387 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.00 and 2.04 (3H, s), 2.46-2.49 (2H, m), 3.55-3.58 (2H, m), 4.00-4.06 (2H, m), 5.44 (1H, s), 6.10 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$ and 6.6Hz), 7.93 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.94 (1H, brs), 12.17 (1H, brs).

Example 28

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-(ethoxycarbonyl)piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl chloroformate, ethyl isonipecotate, 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 25.

MS (EI): 419 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.19 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.61-1.63 (2H, m), 1.90-1.94 (2H, m), 2.84-2.88 (3H, m), 4.02-

4.07(4H,m), 5.40(1H,s), 7.26(1H,s), 7.41(1H,d,J=6.6Hz),
7.58(1H,dd,J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H,d,J=9.0Hz),
9.80(1H,brs), 12.17(1H,brs).

Example 29

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from methanesulfonyl-chloride, ethyl isonipecotate, 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 25.

MP:243°C.

MS(EI):425(M⁺).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm): 1.73-1.76(2H,m), 2.04-2.08(2H,m), 2.74-2.78(3H,m), 2.88(3H,s), 3.66-3.69(2H,m), 5.41(1H,s), 7.27(1H,s), 7.42(1H,d,J=6.6Hz), 7.58(1H,dd,J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.93(1H,d,J=9.0Hz), 9.84(1H,brs), 12.20(1H,brs).

Example 30

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-(N,N-dimethylaminocarbonyl)piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 1-chloro-N,N-dimethylformamide, ethyl isonipecotate, 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 25.

MS(EI):418(M⁺).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm): 1.61-1.63(2H,m), 2.00-2.06(2H,m), 2.65-2.67(2H,m), 2.75(6H,s), 2.81-2.85(1H,m), 3.64-3.67(2H,m), 5.40(1H,s), 7.27(1H,s), 7.41(1H,d,J=6.6Hz), 7.59(1H,dd,J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H,d,J=9.0Hz), 9.86(1H,brs), 12.18(1H,brs).

Example 31

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-

guanylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

To a solution of 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (1.5 g) in MeOH (30 mL) was added diisopropylethylamine (4.2 g), and 1H-pyrazole-1-carboxamide hydrochloride (0.96 g) at room temperature and the mixture was stirred overnight. The precipitated crystals were collected by filtration to give the title compound (1.0 g) as yellow crystals.

MP: >270°C.

MS(EI): 389 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.53-1.56 (2H, m), 1.86-1.91 (2H, m), 2.47-2.50 (2H, m), 2.71-2.77 (1H, m), 3.00-3.03 (2H, m), 3.32-3.36 (3H, br), 5.39 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=6.6Hz), 7.59 (1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.91 (1H, d, J=9.0Hz), 9.79 (1H, brs), 12.21 (1H, brs).

Example 32

6-(1-Acetylpiperidin-3-yl)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from acetyl chloride, ethyl nipecotate, 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 25.

MP: 219°C.

Anal. Calcd. For: C₂₀H₁₉N₇O₂: C, 61.69; H, 4.92; N, 25.18.

Found: C, 61.36; H, 4.90; N, 25.12.

MS(EI): 389 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.25-1.49 (1H, m), 1.74-1.78 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.01-2.04 (1H, m), 2.49-2.98 (3H, m), 3.78-3.81 (1H, m), 4.37-4.40 (1H, m), 5.29 and 5.42 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.41-7.48 (1H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.92-7.95 (1H, m), 9.90 (1H, brs), 12.21 (1H, brs).

Example 33

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-ethylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2,1,3-benzoxa-diazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine and acetaldehyde in the same manner as in Example 3.

MP:231°C.

MS(EI):375(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 0.99(3H, t, J=7.3Hz), 1.60-1.63(2H, m), 1.85-1.88(2H, m), 2.00-2.04(2H, m), 2.31-2.34(2H, m), 2.64-2.66(1H, m), 2.97-3.00(2H, m), 5.39(1H, s), 7.26(1H, s), 7.40(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.75(1H, brs), 12.18(1H, brs).

Example 34

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-propylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine and propionaldehyde in the same manner as in Example 3.

MP:246°C.

Anal. Calcd. For: C₂₁H₂₃N₇O: C, 64.76; H, 5.95; N, 25.18.

Found: C, 64.23; H, 5.87; N, 24.86.

MS(EI):389(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.40-1.45(2H, m), 1.59-1.62(2H, m), 1.82-1.86(2H, m), 2.00-2.05(2H, m), 2.21(2H, t, J=7.3Hz), 2.62-2.65(1H, m), 2.94-2.97(2H, m), 5.39(1H, s), 7.26(1H, s), 7.40(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.91(1H, d, J=9.0Hz), 9.77(1H, brs), 12.18(1H, brs).

Example 35

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine and acetone in the same manner as in Example 3.

MP: 260°C.

MS (EI): 389 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.22 (6H, d, J=7.3Hz), 1.82-3.42 (10H, m), 5.40 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=6.6Hz), 7.59 (1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92 (1H, d, J=9.0Hz), 9.66 (1H, brs), 12.22 (1H, brs).

Example 36

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-6-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl isonipecotate, 2-bromo-3-cyanobenzaldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1.

MP: >270°C.

Anal. Calcd. For: C₂₄H₂₅BrN₆O₂: C, 56.59; H, 4.95; N, 16.50.

Found: C, 56.47; H, 4.87; N, 16.52.

MS (EI): 509 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.41 (9H, s), 1.59-1.66 (2H, m), 1.85-1.90 (2H, m), 2.65-2.82 (3H, m), 4.05-4.07 (2H, m), 5.47 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.56-7.60 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=7.3Hz), 9.81 (1H, brs), 12.26 (1H, brs).

Example 37

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-6-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 2.

MP: >270°C.

MS (EI): 409 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.53-1.56 (2H, m), 1.83-1.87 (2H, m), 2.46-2.50 (3H, m), 2.71-2.74 (1H, m), 3.00-3.04 (1H, m), 5.45 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.56-7.58 (2H, m), 7.81 (1H, d, J=7.3Hz), 9.74 (1H, brs), 12.26 (1H, brs).

Example 38

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 3.

MP: >270°C.

MS(EI): 423 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.65-1.71 (2H, m), 2.02-2.08 (3H, m), 2.29 (3H, s), 2.48-2.52 (1H, m), 1.66-1.69 (1H, m), 2.95-2.98 (2H, m), 5.50 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.55-7.57 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=7.3Hz), 9.83 (1H, brs), 12.32 (1H, brs).

Example 39

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-6-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-3-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl nipecotate, 2-bromo-3-cyanobenzaldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1.

MP: 238°C.

Anal. Calcd. For: C₂₄H₂₅BrN₆O₂: C, 56.56; H, 4.95; N, 16.50.

Found: C, 56.49; H, 4.85; N, 16.50.

MS(EI): 509 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.37 and 1.39 (9H, s), 1.68-2.06 (4H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.30-3.32 (1H, m), 3.94-3.97 (2H, m), 5.47 and 5.49 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.58-7.61 (2H, m), 7.82-7.86 (1H, m), 9.89 (1H, brs), 12.31 (1H, brs).

Example 40

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-3-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine Trifluoroacetate

The title compound was prepared from 4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-6-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-3-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 21.

MP: 225°C.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{17}BrN_6CF_3COOH$: C, 48.20; H, 3.47; N, 16.06.

Found: C, 47.98; H, 3.52; N, 15.97.

MS (EI): 409 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.68-1.98 (4H, m), 2.65-2.68 (1H, m), 3.21-3.33 (4H, m), 5.50 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.55-7.66 (2H, m), 7.84-7.87 (1H, m), 8.54 (1H, br), 8.96 (1H, br), 9.96 (1H, brs), 12.36 (1H, br).

Example 41

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methylpiperidin-3-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-3-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine trifluoroacetate in the same manner as in Example 3.

MP: 174°C.

MS (EI): 423 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.54-1.78 (4H, m), 2.18-2.20 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.55-2.58 (2H, m), 2.94-2.96 (1H, m), 3.31-3.34 (1H, m), 5.47 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.57-7.58 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 10.06 (1H, brs), 12.29 (1H, brs).

Example 42

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-6-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-2-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl pipercolinate, 2-bromo-3-cyanobenzaldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1.

MS (EI): 509 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.35 (9H, s), 1.34-1.90 (6H, m), 3.48-3.52 (2H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 5.43 and 5.46 (1H, s), 7.36-7.39 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.80-7.83 (1H, m), 9.68 and 9.82 (1H, brs), 12.26 (1H, brs).

Example 43

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-

2-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine Trifluoroacetate

The title compound was prepared from 4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-6-(1-*t*-butoxycarbonylpiperidin-2-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 21.

MP:232°C.

MS(EI):409(M⁺).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm): 1.27-1.98(5H,m), 2.47-2.51(2H,m), 3.12-3.18(1H,m), 4.7-4.10(1H,m), 4.50-4.57(1H,m), 7.40-7.63(3H,m), 7.79-7.82(2H,m), 8.06(1H,br), 10.93(1H,brs), 12.41(1H,brs).

Example 44

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-6-(4-*t*-butoxycarbonylmorpholin-2-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl morpholine-2-carboxylate, 2-bromo-3-cyanobenzaldehyde and 3-amino-pyrazole in the same manner as in Example 1.

MP:219°C.

MS(EI):511(M⁺).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm): 1.40(9H,s), 2.97-3.10(2H,m), 3.47-3.53(1H,m), 3.77-3.94(3H,m), 4.37-4.39(1H,m), 5.52 and 5.54(1H,s), 7.34-7.36(1H,m), 7.58-7.65(2H,m), 7.94-7.96(1H,m), 9.87 and 9.92(1H,brs), 12.33(1H,brs).

Example 45

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(morpholin-2-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine Trifluoroacetate

The title compound was prepared from 4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-6-(4-*t*-butoxycarbonylmorpholin-2-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 21.

MP:236°C.

MS(EI):411(M⁺).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm): 3.02-3.05(1H,m), 3.24-3.33(3H,m), 3.80-3.84(1H,m), 4.08-4.11(1H,m), 4.82-4.85(1H,m),

5.55(1H,s), 7.36(1H,s), 7.55-7.62(2H,m), 7.84-7.87(1H,m),
9.14(2H,br), 10.04-10.09(1H,brs), 12.40(1H,brs).

Example 46

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(4-methylmorpholin-2-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(morpholin-2-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine trifluoroacetate in the same manner as in Example 3.

MP:180°C.

MS(EI):425(M⁺).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm): 2.18-2.20(1H,m), 2.20 and 2.21 (3H,s), 2.26-2.29(1H,m), 2.58-2.62(1H,m), 2.75-2.78(1H,m), 3.58-3.62(1H,m), 3.88-3.91(1H,m), 4.48-4.50(1H,m), 5.51(1H,s), 7.35(1H,s), 7.56-7.61(2H,m), 7.84-7.86(1H,m), 9.81 and 9.84(1H,brs), 12.31(1H,brs).

Example 47

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl 1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-carboxylate, 2-bromo-3-cyanobenzaldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1, and Example 2 followed.

MP:226°C.

MS(EI):407(M⁺).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm): 2.36-2.40(2H,m), 2.95-2.98(2H,m), 3.56-3.60(3H,m), 5.51(1H,s), 6.15(1H,s), 7.34(1H,s), 7.56-7.60(2H,m), 7.84(1H,d,J=7.3Hz), 9.93(1H,brs), 12.32(1H,brs).

Example 48

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2-bromo-3-cyano-

phenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 3.

MP:233°C.

MS(EI):421(M⁺).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm): 2.31(3H,s), 2.56-2.67(4H,m), 3.00-3.03(2H,m), 5.50(1H,s), 6.10(1H,s), 7.34(1H,s), 7.58-7.60(2H,m), 7.83(1H,d,J=7.3Hz), 9.91(1H,brs), 12.29(1H,brs).

Example 49

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-6-((N-t-butoxycarbonyl-N-methyl-amino)methyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]-pyridine

The title compound was prepared from glycine ethyl ester hydrochloride, 2-bromo-3-cyanobenzaldehyde and 3-amino-pyrazole in the same manner as in Example 15

MS(EI):469(M⁺).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm): 1.39(9H,s), 2.85(3H,s), 4.15-4.18(2H,m), 5.49(1H,s), 7.37(1H,s), 7.56-7.57(2H,m), 7.83(1H,d,J=7.3Hz), 9.78-9.93(1H,br), 12.31(1H,brs).

Example 50

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-((N-methyl-amino)methyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine Trifluoroacetate

The title compound was prepared from 4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-6-((N-t-butoxycarbonyl-N-methylamino)methyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 21.

MP:258°C.

MS(EI):369(M⁺).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm): 3.10(3H,s), 4.46-4.66(2H,m), 5.50(1H,s), 7.47-7.48(2H,m), 7.65(1H,s), 7.80-7.81(2H,m), 8.09(1H,br), 10.81(1H,brs), 12.38(1H,brs).

Example 51

6-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-5-

cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from acetyl chloride, ethyl isonipecotrate, 2-bromo-3-cyanobenzaldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 25.

MP: >280°C.

MS (EI): 451 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.63-1.82 (3H, m), 1.98-2.00 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.49-2.51 (1H, m), 2.94-3.10 (2H, m), 3.89-3.91 (1H, m), 4.48-4.50 (1H, m), 5.47 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.56-7.58 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 9.81 (1H, brs), 12.27 (1H, brs).

Example 52

6-(1-Benzoylpiperidin-4-yl)-4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from benzoyl chloride, ethyl isonipecotrate, 2-bromo-3-cyanobenzaldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 25.

MP: >280°C.

MS (FAB): 514 ($M^+ + 1$).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.64-2.04 (4H, m), 2.76-2.80 (1H, m), 3.05-3.10 (2H, m), 3.60-3.63 (1H, m), 4.62-4.65 (1H, m), 5.48 (1H, s), 7.34-7.58 (8H, m), 7.84 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 9.90 (1H, brs), 12.31 (1H, brs).

Example 53

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from methanesulfonyl chloride, ethyl isonipecotrate, 2-bromo-3-cyanobenzaldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 25.

MP: >280°C.

MS (EI): 487 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.75-2.07 (4H, m), 2.76-2.79 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.66-3.69 (2H, m), 5.48 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.56-7.58 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 9.84 (1H, brs), 12.30 (1H, brs).

Example 54

6-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-4-(2-chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl isonipecotate, 2-chlorobenzaldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1.

MP: >280°C.

Anal. Calcd. For: C₂₃H₂₆ClN₅O₂: C, 62.79; H, 5.96; N, 15.92.

Found: C, 62.81; H, 5.87; N, 16.01.

MS (EI): 439 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.41 (9H, s), 1.58-1.67 (2H, m), 1.86-1.91 (2H, m), 2.84-2.90 (3H, m), 4.06-4.09 (2H, m), 5.35 (1H, s), 7.21-7.33 (4H, m), 7.42 (1H, d, J=7.3Hz), 9.69 (1H, brs), 12.18 (1H, brs).

Example 55

4-(2-Chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 6-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-4-(2-chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 2.

MP: 221°C.

MS (EI): 339 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.84-1.92 (2H, m), 2.10-2.16 (2H, m), 2.96-3.00 (3H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 5.36 (1H, s), 7.22-7.33 (4H, m), 7.42 (1H, d, J=7.2Hz), 8.56 (1H, br), 9.76 (1H, brs), 12.26 (1H, brs).

Example 56

4-(2-Chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-methylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2-chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine trifluoroacetate in the same manner as in Example

3.

MP: >270°C.

Anal. Calcd. For: C₁₉H₂₀ClN₅: C, 64.49; H, 5.70; N, 19.79.

Found: C, 64.71; H, 5.68; N, 19.59.

MS (EI): 353 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.56-1.65 (2H, m), 1.84-1.90 (2H, m), 2.02-2.06 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.60-2.65 (1H, m), 2.85-2.88 (2H, m), 5.34 (1H, s), 7.21-7.33 (4H, m), 7.41 (1H, d, J=7.3Hz), 9.63 (1H, brs), 12.17 (1H, brs).

Example 57

2-Acetyl-6-(1-acetylpiperidin-4-yl)-4-(2-chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

To a solution of 4-(2-chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (1.0 g) in pyridine (1.2 mL) was added acetic anhydride (0.42 mL) at room temperature and the mixture was stirred for two hours. The mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was washed with methanol and the precipitated crystals were collected by filtration to give the title compound (0.6 g) as colorless crystals.

MS (EI): 423 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.58-1.70 (2H, m), 1.91-1.96 (1H, m), 1.99-2.00 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.55-2.58 (1H, m), 3.11-3.18 (2H, m), 3.91-3.94 (1H, m), 4.49-4.52 (1H, m), 5.37 (1H, s), 7.32-7.37 (3H, m), 7.48 (1H, d, J=7.3Hz), 7.84 (1H, s), 10.24 (1H, brs).

Example 58

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(2-oxocyclohexan-1-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

To a solution of ethyl 2-cyclohexanonecarboxylate (25 g) in toluene (200 mL) was added ethyleneglycol (10.1 g) and p-toluenesulfonic acid (2.8 g) at room temperature and the mixture was heated under reflux with Dean-Stark apparatus for five hours. The reaction mixture was cooled to room

temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate (10:1)) to give ethyl 1,4-dioxo-spiro[4,5]decan-6-carboxylate (31 g) as a colorless oil. To a solution of acetonitrile (7.2 g) in THF (700 mL) was added *n*-BuLi (160 mmol) at -78°C. Further, ethyl 1,4-dioxo-spiro[4,5]decan-6-carboxylate (31 g) was added and the mixture was stirred for an hour. After acidification with hydrochloric acid, the mixture was extracted with ethyl acetate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate (10:1)) to give 1-cyano-2-(1,4-dioxo-spiro[4,5]decan-6-yl)ethan-2-one (14.5 g) as a colorless oil. A solution of 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde (0.8 g), 3-aminopyrazole (0.5 g) and 1-cyano-2-(1,4-dioxo-spiro[4,5]decan-6-yl)ethan-2-one (1.2 g) in acetonitrile (10 mL) was heated under reflux overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, and the precipitated crystals were collected by filtration to give 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1,4-dioxo-spiro[4,5]decan-6-yl)-2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (1.3 g) as colorless crystals.

To a solution of 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1,4-dioxo-spiro[4,5]decan-6-yl)-2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (1.0 g) in methanol (30 mL) was added 4*N* HCl dioxane solution (6.0 mL) at room temperature and the mixture was heated at 60°C for two hours. After alkalification with sodium bicarbonate, the mixture was extracted with chloroform. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate (1:1)) to give the title compound (20 mg) as colorless crystals. MP:>270°C.

MS(EI): 360 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.74-1.80 (5H, m), 2.60-2.65

(3H,m), 3.31-3.35(1H,m), 5.98(1H,s), 6.92(1H,d,J=6.6Hz),
7.39(1H,s), 7.47(1H,dd,J=9.0Hz and 6.6Hz),
7.84(1H,d,J=9.0Hz), 9.33(1H,brs), 12.15(1H,brs).

Example 59

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(4-oxocyclohexan-1-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl 4-cyclohexanonecarboxylate, 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 58.

MS (FAB): 361 ($M^+ + 1$).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.96-2.12(3H,m), 2.22-2.30(3H,m), 2.48-2.51(1H,m), 3.27-3.31(2H,m), 5.42(1H,s), 7.26(1H,s), 7.38-7.46(1H,m), 7.57-7.61(1H,m), 7.88-7.95(1H,m), 9.76(1H,brs), 12.16(1H,br).

Example 60

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(2-oxocyclopentan-1-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl 2-cyclopentanonecarboxylate, 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 58.

MS (FAB): 347 ($M^+ + 1$).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.60-1.63(2H,m), 1.86-2.05(2H,m), 2.31-2.34(2H,m), 3.43-3.46(1H,m), 5.47(1H,s), 7.25 and 7.30(1H,s), 7.39-7.46(1H,m), 7.56-7.60(1H,m), 7.91-7.94(1H,m), 9.90(1H,brs), 12.20(1H,brs).

Example 61

6-Acetyl-methyl-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl acetoacetate, 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 58.

MP: 200°C.

MS (FAB): 321 ($M^+ + 1$).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.22 (3H, s), 3.63-3.66 (2H, m), 5.48 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$ and 6.6Hz), 7.94 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 10.00 (1H, brs), 12.21 (1H, brs).

Example 62

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(2-oxocyclohexan-1-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl 2-cyclohexanonecarboxylate, 2-bromo-3-cyanobenzaldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 58.

MP: 273°C.

MS (EI): 422 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.72-1.81 (5H, m), 2.59-2.65 (3H, m), 3.30-3.32 (1H, m), 5.91 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.40-7.43 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 9.33 (1H, brs), 12.24 (1H, brs).

Example 63

6-Acetylmethyl-4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl acetoacetate, 2-bromo-3-cyanobenzaldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 58.

MP: 230°C.

MS (EI): 382 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.23 (3H, s), 3.60-3.67 (2H, m), 5.50 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.60 (1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$ and 7.2Hz), 7.70 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 9.97 (1H, brs), 12.29 (1H, brs).

Example 64

4-(2-Chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine Hydrochloride

4-(2-Chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1-*t*-butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (2.0 g)

was added to 4N-HCl dioxane solution (20 mL) at 0°C and the mixture was stirred for an hour. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was washed by ethanol, and the precipitated crystals were collected by filtration to give the title compound (1.2 g) as yellow crystals.

MS (EI): 339 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.83-1.90 (2H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.94-2.97 (3H, m), 3.34-3.37 (2H, m), 5.36 (1H, s), 7.22-7.33 (4H, m), 7.42 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.41 (1H, br), 9.17 (1H, br), 9.77 (1H, brs), 12.27 (1H, brs).

Example 65

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine Hydrochloride

The title compound was prepared from 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-6-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 64.

MP: >270°C.

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{OHCl}$: C, 56.09; H, 5.20; N, 24.10.

Found: C, 55.80; H, 5.00; N, 23.80.

MS (EI): 347 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.82-1.85 (2H, m), 2.14-2.20 (2H, m), 2.93-2.99 (3H, m), 3.34-3.36 (2H, m), 5.40 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$ and 6.6Hz), 7.92 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.44 (1H, br), 9.21 (1H, br), 9.87 (1H, brs), 12.25 (1H, brs).

Example 66

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine Hydrochloride

The title compound was prepared from 4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-6-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 64.

MP: >270°C.

MS (EI): 409 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.84-1.92 (2H, m), 2.07-2.10 (2H, m), 2.92-2.98 (5H, m), 5.48 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.57-7.59 (2H, m), 7.84 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.2Hz), 8.30 (1H, br), 9.04 (1H, br), 9.90 (1H, brs), 12.35 (1H, br).

Example 67

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-6-(1-t-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl 1-t-butoxycarbonylpyrrolidin-2-carboxylate, 2-bromo-3-cyanobenzaldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1.

MS (EI): 495 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.47 (9H, s), 1.82-1.97 (4H, m), 2.31 (1H, m), 3.50 (1H, m), 4.53 (1H, m), 5.47 (1H, s), 7.51-7.91 (4H, m), 9.83 (1H, m), 12.26 (1H, s).

Example 68

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-6-(pyrrolidin-2-yl)-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-6-(1-t-butoxycarbonylpyrrolidin-2-yl)-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 2.

MP: >240°C.

MS (EI): 395 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.39-1.55 (1H, m), 1.97 (2H, m), 2.30 (1H, m), 3.32 (2H, m), 4.10-4.26 (1H, m), 5.41 (1H, s), 6.52 (1H, s), 7.34-7.47 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J=8.3Hz and 9.0Hz), 11.89 (1H, brs).

Example 69

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-6-(1-t-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]-

pyridine

The title compound was prepared from ethyl 1-t-butoxycarbonylpyrrolidin-2-carboxylate, 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1.

MS(EI): 433 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.40 (9H, s), 1.78-1.89 (4H, m), 2.11-2.31 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.53 (1H, m), 5.40 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.30-7.40 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J=6.4Hz and 9.6Hz), 7.91 (1H, d, J=9.6Hz), 9.86 (1H, s), 12.16 (1H, s).

Example 70

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(pyrrolidin-2-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-6-(1-t-butoxycarbonylpyrrolidin-2-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 2.

MP: >240°C.

MS(EI): 333 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.41-1.46 (1H, m), 1.97-2.14 (4H, m), 3.72 (1H, m), 4.11-4.32 (1H, m), 5.52 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.30-7.42 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J=6.4Hz and 9.6Hz), 7.91 (1H, d, J=9.3Hz), 11.87 (1H, s).

Example 71

6-(1-t-Butoxycarbonylpyrrolidin-2-yl)-4-(2-chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl 1-t-butoxycarbonylpyrrolidin-2-carboxylate, 2-chlorobenzaldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1.

MS(EI): 425 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.36 (9H, s), 1.86 (4H, m), 2.32 (1H, m), 3.54 (1H, m), 4.57 (1H, m), 5.38 (1H, s), 7.23-7.27 (4H, m), 7.42 (1H, d, J=7.6Hz), 9.68 (1H, s), 12.17 (1H, s).

Example 72

6-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-4-(2,3-(methylenedioxy)phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl 1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-carboxylate, 2,3-(methylenedioxy)benzaldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1.

MS(EI): 449 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.39 (1H, m), 1.97-2.13 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.78-3.15 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.96 (2H, s), 5.03 (1H, d, J=9.5Hz), 6.00-6.02 (1H, m), 6.64 (1H, d, J=2.9Hz), 6.78 (1H, d, J=1.7Hz), 7.29 (1H, s), 9.46 (1H, s), 12.18 (1H, s).

Example 73

5-Cyano-4,7-dihydro-4-(2,3-(methylenedioxy)phenyl)-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 6-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-4-(2,3-(methylenedioxy)phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 2.

MS(EI): 390 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.27-1.88 (5H, m), 2.49-2.96 (5H, m), 5.02 (1H, s), 6.00-6.02 (2H, m), 6.66 (1H, m), 6.76 (2H, m), 7.27 (1H, s), 9.98 (1H, s), 12.14 (1H, s).

Example 74

4-(2-Chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-6-carboxylic acid phenylamide

The title compound was prepared from N-phenyloxalamic acid ethyl ester, 2-chlorobenzaldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1.

MS(EI): 375 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 5.50 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J=7.1Hz and 7.6Hz), 7.25-7.46 (7H, m), 7.66 (2H, dd, J=8.3Hz), 10.4 (1H, s), 10.76 (1H, s), 12.3 (1H, s).

Example 75

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-6-carboxylic acid phenylamide

The title compound was prepared from *N*-phenyloxalamic acid ethyl ester, 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1.

MS(EI): 383 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 5.59 (1H, s), 7.11-7.15 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.6Hz), 7.33-7.36 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=6.6Hz), 7.63-7.68 (3H, m), 7.96 (1H, d, J=9.0Hz), 10.52 (1H, s), 10.76 (1H, s), 12.3 (1H, s).

Example 76

4-(2-Chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-[4-(naphthalen-1-yl)piperazin-1-yl]methyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine Trihydrochloride

4-(2-Chlorophenyl)-5-cyano-6-(*t*-butyldimethylsilyloxy)methyl-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine was prepared from ethyl *t*-butyldimethylsilyloxyacetate, 2-chlorobenzaldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1. To a solution of 4-(2-chlorophenyl)-5-cyano-6-(*t*-butyldimethylsilyloxy)methyl-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (20 g) in tetrahydrofuran (200 mL) was added a THF solution (49.9 mL) of 1.0 M tetrabutylammonium fluoride and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. To the reaction mixture was added ethyl acetate (800 mL), and the resulting mixture was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated and the obtained residue was crystallized from ethyl acetate to give 4-(2-chlorophenyl)-5-cyano-6-hydroxymethyl-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (12.7 g) as a white solid. To a solution of 4-(2-chlorophenyl)-5-cyano-6-hydroxymethyl-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (12.7 g) and carbon tetrabromide (15.4 g) in methylene chloride (340 mL) was added triphenylphosphine

(12.2 g) in methylene chloride (100 mL) under ice-cooling and the mixture was stirred at room temperature for 13 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate (1:1)) to give 4-(2-chlorophenyl)-5-cyano-6-bromomethyl-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (3.84 g) as a pale-yellow solid. To a suspension of sodium hydride (60 mg) in DMF (10 mL) was added 1-(naphthalene-1-yl)piperazine (334 mg) and the mixture was stirred under ice-cooling for 30 minutes. To this reaction mixture was added a solution of 4-(2-chlorophenyl)-5-cyano-6-bromomethyl-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (500 mg) under ice-cooling and the mixture was stirred under ice-cooling for 6 hours. To the reaction mixture was added water and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate-methanol (1:1)). The obtained oil was treated with hydrogen chloride-methanol to give the title compound (370 mg) as white crystals.

MP:203-205°C (decomposition)

MS(EI):481 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 3.31-3.70 (8H, m), 4.33 (2H, m), 4.85 (3H, m), 5.54 (1H, s), 7.19 (1H, d, J=7.3Hz), 7.29-7.54 (8H, m), 7.67 (1H, d, J=8.1Hz), 7.92 (1H, d, J=7.1Hz), 8.15 (1H, d, J=7.3Hz), 10.35 (1H, s), 11.28 (1H, brs).

Example 77

4-(2-Chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(4-methylhomopiperazin-1-yl)methyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine Dihydrochloride

The title compound was prepared from 4-(2-chlorophenyl)-5-cyano-6-bromomethyl-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine and N-methylhomopiperazine in the same manner as

in Example 76.

MP: 204-206°C (decomposition)

MS (EI): 382 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.22 (2H, m), 2.78 (3H, s),
3.24-4.11 (12H, m), 5.48 (1H, s), 7.14-7.35 (4H, m),
7.45 (1H, d, J=8.0Hz), 10.17 (1H, brs), 11.51 (1H, brs).

Example 78

4-(2-Chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(4-phenyl-
piperazin-1-yl)methyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
Trihydrochloride

The title compound was prepared from 4-(2-chloro-phenyl)-5-cyano-6-bromomethyl-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine and 1-phenylpiperazine in the same manner as in Example 76.

MP: 217-220°C (decomposition)

MS (EI): 430 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.20-4.00 (9H, m), 4.27 (2H, m),
5.51 (1H, s), 6.86 (1H, t, J=7.1Hz), 7.01 (2H, d, J=8.0Hz), 7.24-
7.39 (6H, m), 7.45 (1H, d, J=9.9Hz), 9.50 (1H, brs), 10.37 (1H, s),
11.40 (1H, brs).

Example 79

4-(2-Chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-phthalimidomethyl-
2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

To a solution of 4-(2-chlorophenyl)-5-cyano-6-bromomethyl-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (0.8 g) in DMF (10 mL) was added potassium phthalimide (445 mg) under ice-cooling and the mixture was stirred under ice-cooling for 4 hours. To the reaction mixture was added water and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate-hexane (2:1)) to give the title

compound (285 mg) as white crystals.

MP: >250°C

MS(EI): 416 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 4.66 (2H, d, J=2.4Hz),
5.40 (1H, s), 7.24-7.45 (5H, m), 7.82-7.94 (4H, m), 10.04 (1H, s),
12.23 (1H, s).

Example 80

6-Acetyl-4-(2-chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

4-(2-Chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1,1-dimethoxyethyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine was prepared from methyl 2,2-dimethoxypropionate, 2-chlorobenzaldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1. To a solution of 4-(2-chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(1,1-dimethoxyethyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (1.0 g) in dichloromethane (10 mL) was added a trifluoroacetic acid (10 mL) under ice-cooling and the mixture was stirred under ice-cooling for 1 hour. To the reaction mixture was evaporated and the obtained residue was crystallized from ethyl acetate to give the title compound (370 mg) as white crystals.

MP: 225-228°C (decomposition)

MS(EI): 298 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.56 (3H, s), 5.49 (1H, s),
7.25-7.36 (4H, m), 7.45 (1H, d, J=7.8Hz), 10.12 (1H, s),
12.50 (1H, brs).

Example 81

6-Acetyl-4-(2-bromo-3-cyanophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 2-bromo-3-cyanobenzaldehyde, 3-aminopyrazole and methyl 2,2-dimethoxypropionate in the same manner as in Example 1.

MP: >230°C

MS(EI): 368 (M⁺).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.42(3H, s), 5.54(1H, s), 7.32(1H, brs), 7.50-7.59(2H, m), 7.80(1H, dd, $J=1.7\text{Hz}$ and 7.3Hz), 10.19(1H, s), 12.39(1H, brs).

Example 82

6-Acetyl-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyde, 3-aminopyrazole and methyl 2,2-dimethoxypropionate in the same manner as in Example 1.

MP: 230°C (decomposition)

MS(EI): 306(M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.55(3H, s), 5.54(1H, s), 7.33(1H, s), 7.49(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.61(1H, dd, $J=6.6\text{Hz}$ and 8.6Hz), 7.96(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 10.27(1H, s), 12.36(1H, brs).

Example 83

6-(1-Benzyl-2-oxopyrrolidin-4-yl)-4-(2-chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 2-chlorobenzaldehyde, 3-aminopyrazole and methyl 1-benzyl-2-oxopyrrolidine-4-carboxylate in the same manner as in Example 1.

MP: >230°C

Anal. Calcd. for: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}$: C, 67.05; H, 4.69; N, 16.29.

Found: C, 66.86; H, 4.56; N, 16.31.

MS(EI): 429(M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.60(1H, dd, $J=9.5\text{Hz}$ and 16.4Hz), 2.81(1H, dd, $J=10.5\text{Hz}$ and 16.4Hz), 3.39(1H, m), 3.47(1H, m), 4.42(2H, m), 5.36(1H, s), 7.23-7.43(10H, m), 10.04(1H, s), 12.21(1H, s).

Example 84

4-(2-Bromo-3-cyanophenyl)-5-(pyridin-2-yl)-4,7-dihydro-6-propyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

To a solution of 2-picolone (10 g) in THF (75 mL) was

added *n*-BuLi (113 mmol) at -40°C. Further, methyl butanoate (15.8 mL) was added and the mixture was stirred for 1 hour, and the mixture quenched with water. The mixture was extracted with ethyl acetate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate (1:1)) to give 2-(2-oxopentanyl)-pyridine (4.8 g) as a yellow oil. A solution of 2-bromo-3-cyanobenzaldehyde (1.5 g), meldrum's acid (1.0 g), 2-(2-oxopentanyl)pyridine (1.2 g) and ammonium acetate (0.6 g) in acetic acid (7 mL) was heated under reflux for 11 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, and the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate (1:1)) and the obtained residue was crystallized from ethyl acetate to give colorless crystals (520 mg). To a solution of dimethylformamide (384 mg) in chloroform (5 mL) were added phosphorus oxychloride (805 mg) and a solution of the obtained crystals (520 mg) under ice-cooling, and the mixture was stirred overnight. Under ice-cooling, an aqueous sodium acetate (3.4 g) solution was added and the mixture was stirred for 1 hour. The mixture was extracted with ethyl acetate and the solvent was evaporated under reduced pressure to give oil. The obtained oil was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform-methanol (9:1)) to give a yellow solid (530 mg). To a solution of the obtained solid in pyridine (10 mL) was added hydrazine (120 mg), and the mixture was stirred with heating for 4 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, and the solvent was evaporated under reduced pressure to give oil. To the obtained oil was added water and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed a saturated aqueous sodium chloride solution, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated and the obtained

residue was crystallized from ethyl acetate to give the title compound (145 mg) as a pale-yellow crystal.

MP: 205-208°C (decomposition)

Anal. Calcd. for: $C_{21}H_{18}BrN_5$: C, 60.01; H, 4.32; N, 16.66.

Found: C, 59.83; H, 4.42; N, 16.26.

MS (EI): 420 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.83 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.62 (2H, m), 2.24 (1H, m), 2.33 (1H, m), 5.93 (1H, s), 6.98 (1H, dd, $J=4.9$ Hz and 7.3Hz), 7.05 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.28 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.51-7.60 (3H, m), 8.36 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.52 (1H, s), 11.84 (1H, s).

Example 85

6-(1-tert-Butoxycarbonylpyrrolidin-3-yl)-4-(2-chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

To a solution of methyl 1-benzyl-2-oxopyrrolidine-4-carboxylate (10.9 g) in THF (50 mL) was added 1.0 M borane in THF (84 mL) under ice-cooling and the mixture was refluxed for 1 hour. Decomposition of excess borane and boron complexes was effected by the dropwise addition of 30 mL of methanolic hydrogen chloride followed by refluxing for 1 hour. After removal of the solvents under reduced pressure another 30 mL of methanolic hydrogen chloride was added, and the mixture was refluxed an additional 1 hour. The solvents were again removed *in vacuo* and the residue was treated with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate (1:1)) to give methyl 1-benzyl-3-pyrrolidinecarboxylate (4.8 g) as a pale yellow oil. A suspension of methyl 1-benzyl-3-pyrrolidinecarboxylate (4.8 mg), 5% palladium on carbon (300 mg) and ammonium formate (2.8 g) in methanol (50 mL)-water (5 mL) was refluxed 2 hours. The reaction mixture was filtered through Celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure.

The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform-methanol (9:1)) to give methyl 3-pyrrolidinecarboxylate as a yellow oil. To a solution of methyl 3-pyrrolidinecarboxylate (1.7 g) in dichloromethane (20 mL) was added dimethylaminopyridine (161 mg) and di-*tert*-butyldicarbonate (3.4 g) at 0°C and the mixture was stirred for 13 hours. The mixture was evaporated under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate (2:1)) to give methyl 1-*tert*-butoxycarbonyl-3-pyrrolidinecarboxylate (2.6 g) as a colorless oil. To a solution of acetonitrile (554 mg) in THF (30 mL) was added *n*-BuLi (12.4 mmol) at -78°C. Further, methyl 1-*tert*-butoxycarbonyl-3-pyrrolidinecarboxylate (2.6 g) in THF (10 mL) was added and the mixture was stirred for 10 hours and the reaction was quenched with water. The mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate (2:1)) to give 1-(1-*tert*-butoxycarbonylpyrrolidin-3-yl)-2-cyanoethan-1-one (2.35 g) as a colorless oil. A solution of 2-chlorophenylaldehyde (1.4 g), 3-aminopyrazole (819 mg) and 1-(1-*tert*-butoxycarbonylpyrrolidin-3-yl)-2-cyanoethan-1-one (2.35 g) in acetonitrile (10 mL) was heated under reflux for 1.5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, and the precipitated crystals were collected by filtration to give the title compound (2.18 g) as colorless crystals. Anal. Calcd. For: C₂₂H₂₄ClN₅O₂: C, 62.04; H, 5.68; N, 16.44. Found: C, 61.94; H, 5.69; N, 16.45. MS (EI): 425 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.14 (9H, s), 2.07 (1H, m), 2.32 (1H, m), 3.29-3.58 (5H, m), 5.37 (1H, s), 7.22-7.34 (4H, m), 7.42 (1H, d, J=8.3Hz), 9.78 (1H, s), 12.20 (1H, s).

Example 86

4-(2-Chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-6-(pyrrolidin-3-yl)-

2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

6-(1-tert-Butoxycarbonylpyrrolidin-3-yl)-4-(2-chlorophenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (706 mg) was added to 4N-HCl dioxane solution (5 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 2 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was washed by ethanol-ethyl acetate, and the precipitated crystals were collected by filtration to give the title compound (460 mg) as colorless crystals.

MP: 210-215°C (decomposition)

MS(EI): 325 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.24(2H, m), 3.15(1H, m), 3.26-3.55(3H, m), 3.64(1H, m), 5.34(1H, s), 5.40(1H, brs), 7.23-7.32(4H, m), 7.43(1H, d, J=7.3Hz), 9.38(1H, brs), 9.51(1H, brs), 9.97(1H, s).

Example 87

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-5-(pyridin-2-yl)-4,7-dihydro-6-propyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 2,1,3-benzoxadiazole-4-aldehyde, meldrum's acid, 2-(2-oxopentanyl)pyridine and ammonium acetate in the same manner as in Example 84.

MS(EI): 358 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.64(2H, m), 2.27(1H, m), 2.35(1H, m), 5.96(1H, s), 6.95(1H, m), 7.11-7.18(3H, m), 7.40(1H, m), 7.51(1H, m), 7.69(1H, d, J=9.3Hz), 8.35(1H, m), 8.54(1H, s), 11.78(1H, brs).

Example 88

6-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-4-(indan-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl isonipecotate, 4-indancarboxaldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1.

MS(EI): 445 (M⁺).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.41 (9H, s), 1.56-1.59 (2H, m), 1.88-1.06 (4H, m), 2.58-2.83 (7H, m), 4.06 (2H, m), 4.96 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.14 (1H, s), 9.55 (1H, s), 12.08 (1H, s).

Example 89

6-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-4-(2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl isonipecotrate, 7-(2,3-dihydrobenzo[b]furan)carboxaldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1.
MS(EI): 445 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.42 (9H, s), 1.57-1.66 (2H, m), 1.88 (4H, m), 2.73-2.90 (3H, m), 3.17 (2H, m), 4.09 (2H, m), 4.54 (2H, m), 5.01 (1H, s), 6.76 (1H, m), 6.84 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, s), 9.52 (1H, s), 12.06 (1H, s).

Example 90

6-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-4-(3,4-dihydro-2H-benzopyran-8-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl isonipecotrate, 8-(3,4-dihydro-2H-benzopyran)carboxaldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1.
MS(EI): 461 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.42 (9H, s), 1.58-1.69 (2H, m), 1.80-2.00 (4H, m), 2.73-2.95 (5H, m), 4.09 (2H, m), 4.22 (2H, m), 5.14 (1H, s), 6.74 (1H, m), 6.84-6.89 (2H, m), 7.21 (1H, s), 9.48 (1H, s), 12.03 (1H, s).

Example 91

6-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-4-(2-chloro-3-trifluoromethylphenyl)-5-cyano-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from ethyl isonipecotrate, 2-chloro-3-trifluoromethylbenzaldehyde and 3-aminopyrazole in the same manner as in Example 1.

MS (EI): 461 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.41 (9H, s), 1.62 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.60-2.90 (3H, m), 4.10 (2H, m), 5.54 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.52-7.56 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 9.79 (1H, s), 12.25 (1H, s).

Example 92

5-Cyano-4,7-dihydro-4-(3,4-dihydro-2H-benzopyran-8-yl)-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine Hydrochloride

The title compound was prepared from 6-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-4-(3,4-dihydro-2H-benzopyran-8-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 2.

MS (EI): 361 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.83-1.98 (4H, m), 2.14 (2H, m), 2.74 (2H, m), 2.90-3.00 (3H, m), 4.22 (2H, m), 3.40-3.70 (5H, m), 4.16-4.27 (2H, m), 5.15 (1H, s), 6.74 (1H, m), 6.83-6.89 (2H, m), 7.22 (1H, s), 9.54 (1H, s).

Example 93

5-Cyano-4,7-dihydro-4-(indan-4-yl)-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine Hydrochloride

The title compound was prepared from 6-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-cyano-4,7-dihydro-4-(indan-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in the same manner as in Example 2.

MS (EI): 345 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.80-1.99 (4H, m), 2.14 (2H, m), 2.58 (1H, m), 2.82-2.95 (6H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 4.97 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.04-7.09 (2H, m), 7.17 (1H, s), 8.37 (1H, m), 9.10 (1H, m), 9.62 (1H, s), 12.18 (1H, brs).

Example 94

5-Cyano-4,7-dihydro-4-(indan-4-yl)-6-(1-methylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

The title compound was prepared from 5-cyano-4,7-

dihydro-4-(indan-4-yl)-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine hydrochloride in the same manner as in Example 3.

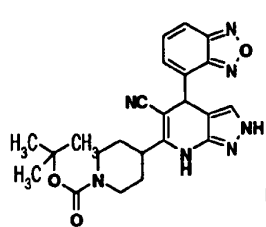
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.56(2H, m), 1.84-1.98(6H, m), 2.15(2H, m), 2.58(1H, m), 2.80-3.00(6H, m), 3.20-3.40(2H, m), 4.95(1H, s), 6.90(1H, m), 7.05-7.07(2H, m), 7.14(1H, s), 9.54(1H, brs), 12.10(1H, brs).

Example 95

5-Cyano-4,7-dihydro-4-(3,4-dihydro-2H-benzopyran-8-yl)-6-(1-methylpiperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine Hydrochloride

The title compound was prepared from 5-cyano-4,7-dihydro-4-(3,4-dihydro-2H-benzopyran-8-yl)-6-(piperidin-4-yl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine hydrochloride in the same manner as in Example 3.

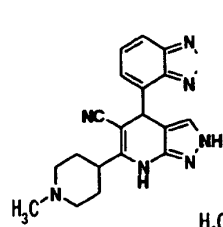
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.90-2.00(4H, m), 2.24(2H, m), 2.73-2.75(5H, m), 2.94-3.08(3H, m), 3.40-3.48(2H, m), 4.17-4.27(2H, m), 5.15(1H, s), 6.74(1H, m), 6.84-6.89(2H, m), 7.22(1H, s), 9.58(1H, s), 9.80(1H, m), 12.15(1H, s).



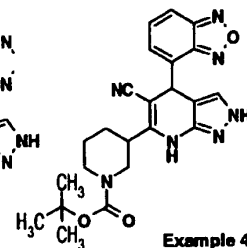
Example 1



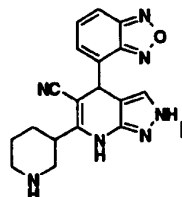
Example 2



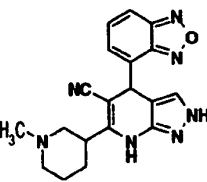
Example 3



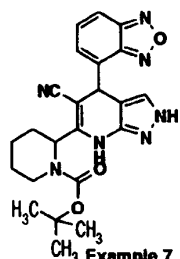
Example 4



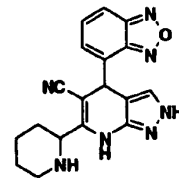
Example 5



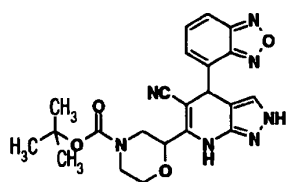
Example 6



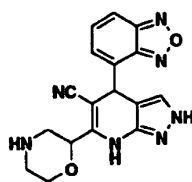
Example 7



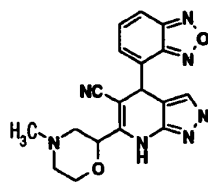
Example 8



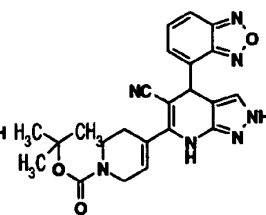
Example 9



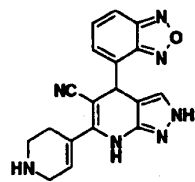
Example 10



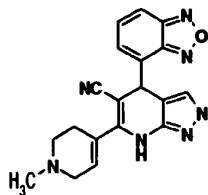
Example 11



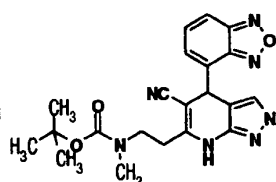
Example 12



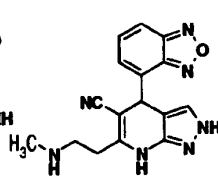
Example 13



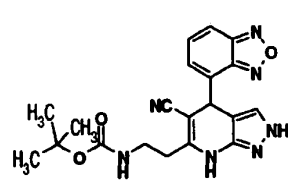
Example 14



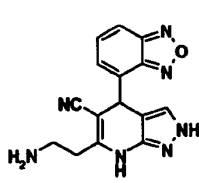
Example 15



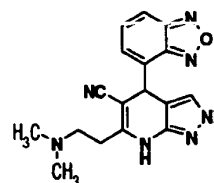
Example 16



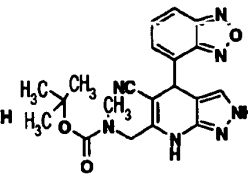
Example 17



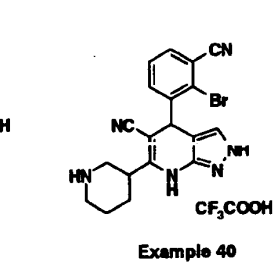
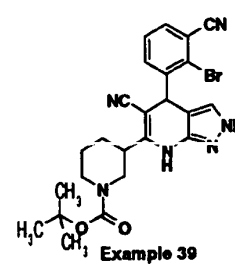
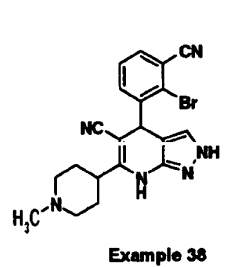
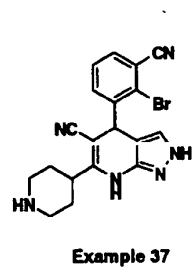
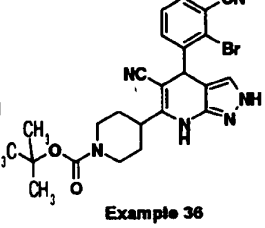
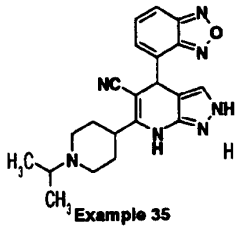
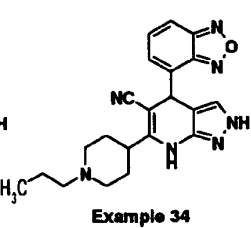
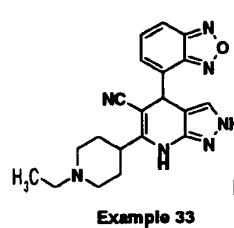
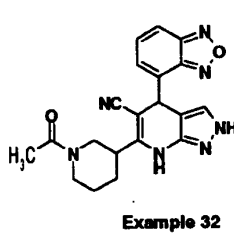
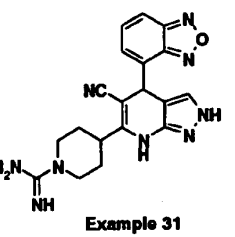
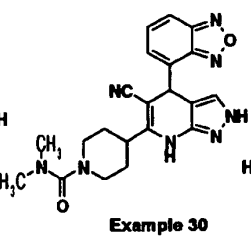
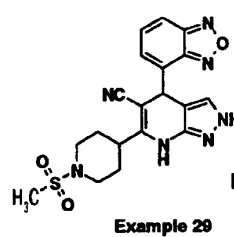
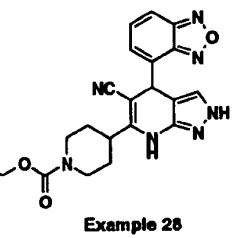
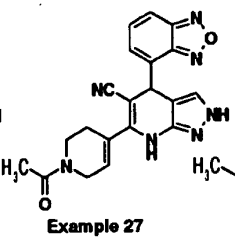
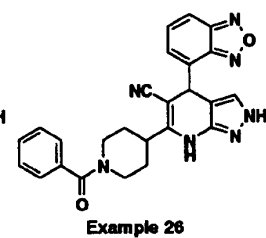
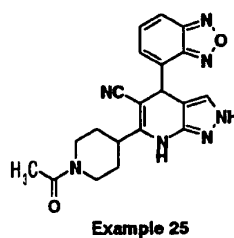
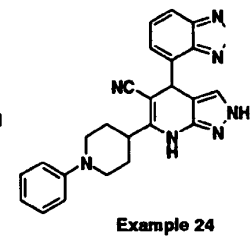
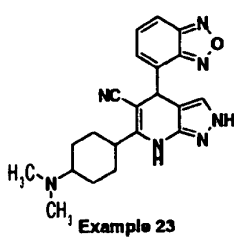
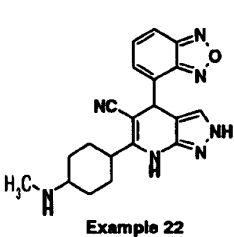
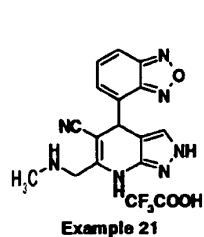
Example 18

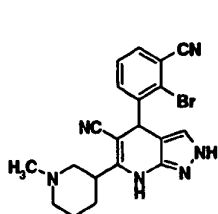


Example 19

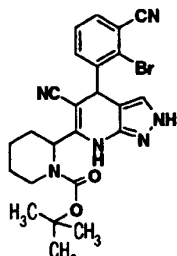


Example 20

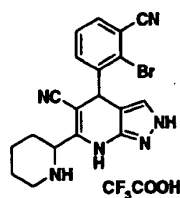




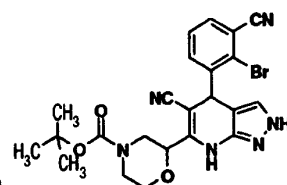
Example 41



Example 42



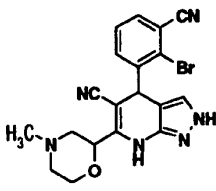
Example 43



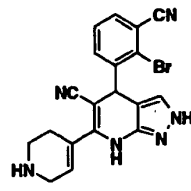
Example 44



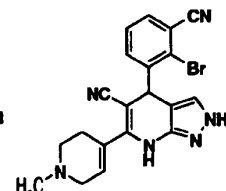
Example 45



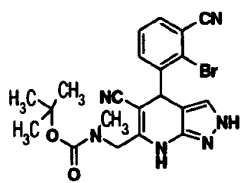
Example 46



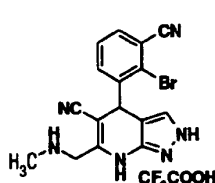
Example 47



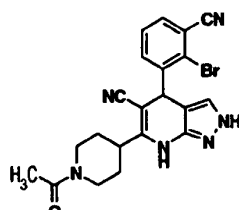
Example 48



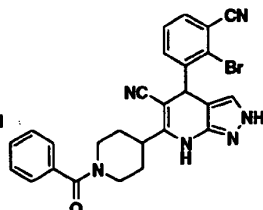
Example 49



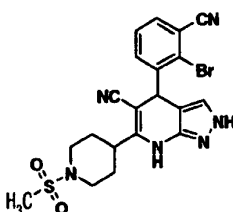
Example 50



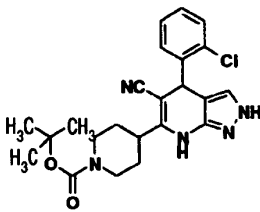
Example 51



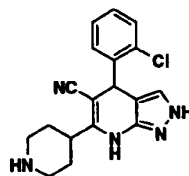
Example 52



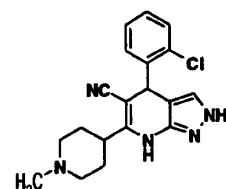
Example 53



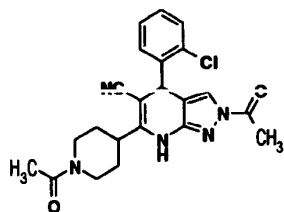
Example 54



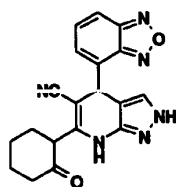
Example 55



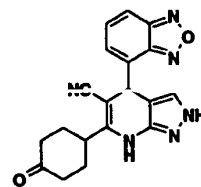
Example 56



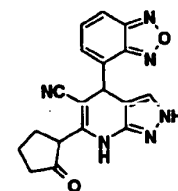
Example 57



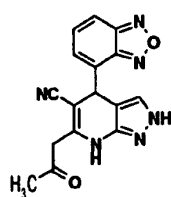
Example 58



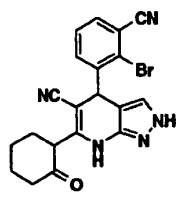
Example 59



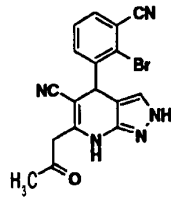
Example 60



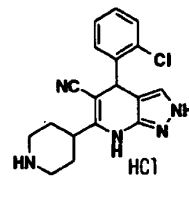
Example 61



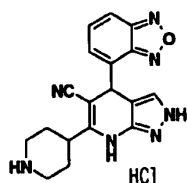
Example 62



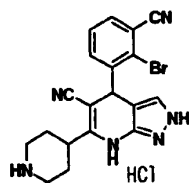
Example 63



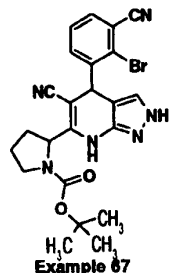
Example 64



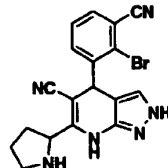
Example 65



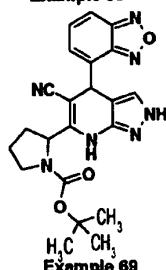
Example 66



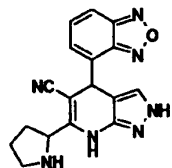
Example 67



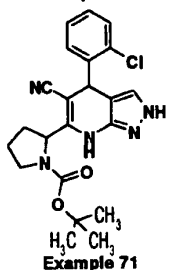
Example 68



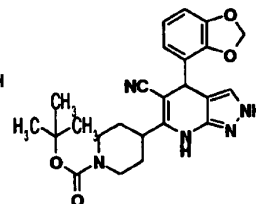
Example 69



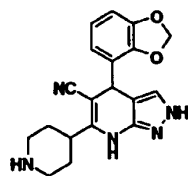
Example 70



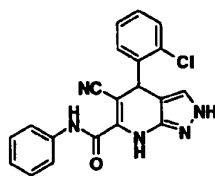
Example 71



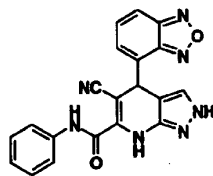
Example 72



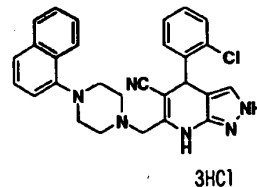
Example 73



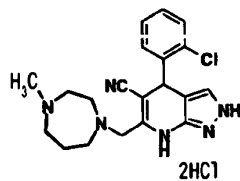
Example 74



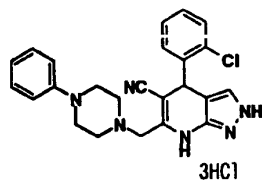
Example 75



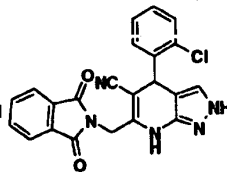
Example 76



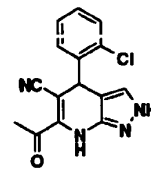
Example 77



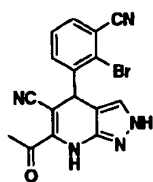
Example 78



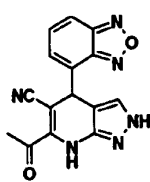
Example 79



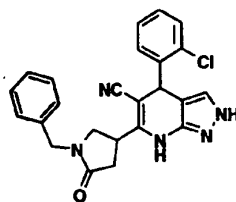
Example 80



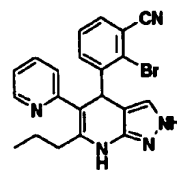
Example 81



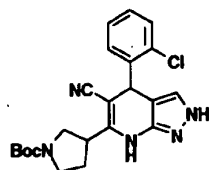
Example 82



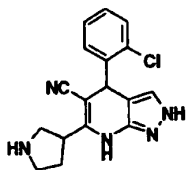
Example 83



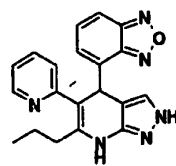
Example 84



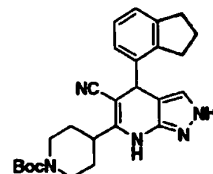
Example 85



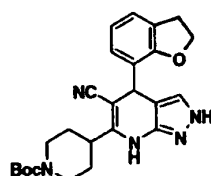
Example 86



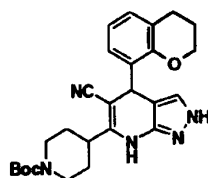
Example 87



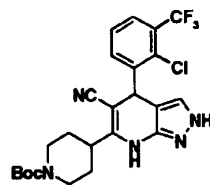
Example 88



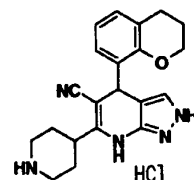
Example 89



Example 90



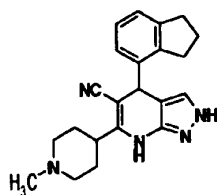
Example 91



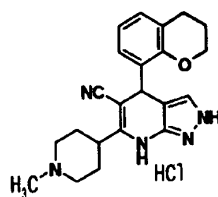
Example 92



Example 93



Example 94



Example 95

Formulation Example 1

The compound of Example 1 (0.5 part), lactose (25 parts), crystalline cellulose (35 parts) and corn starch (3 parts) were thoroughly mixed and kneaded well with a binder made of corn starch (2 parts). The kneaded product was passed through a 16 mesh sieve, dried in an oven at 50°C and passed through a 4 mesh sieve. The kneaded powder thus obtained, corn starch (8 parts), crystalline cellulose (11 parts) and talc (9 parts) were thoroughly mixed and compression-punched to give tablets containing 0.5 mg of the active ingredient per tablet.

Formulation Example 2

The compound of Example 1 (1.0 mg) and sodium chloride (9.0 mg) were dissolved in water for injection and the solution was filtered to remove pyrogen. The filtrate was transferred into ampoules under sterile conditions. After sterilization, the ampoules were weld-sealed to give injections each containing 1.0 mg of the active ingredient.

The effects of the compounds of the present invention on glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β) were evaluated and confirmed as follows.

Experimental Example 1: GSK-3 β -inhibitory activity

CREB phosphopeptide (4.6 nmol), rabbit GSK-3 β (0.5 unit), ATP (5 nmol), [γ -³²P]ATP (12.3 kBq) and a test compound were reacted in a GSK-3 β buffer solution (25 μ L) (20 mmol/L Tris-HCl (pH 7.5), 10 mmol/L magnesium chloride, 5 mmol/L dithiothreitol) containing 1% dimethyl sulfoxide, at 30°C for 20 minutes. The reaction product (10 μ L) was adsorbed on a P81 ion-exchange paper, and the paper was washed with phosphoric acid (100 mmol/L) and measured for cpm on a scintillation counter. As a result, the compounds of the present invention showed the IC₅₀ values of 1 to 1000 nmol/L. For example, the IC₅₀ values of the compounds are shown in the following Table 1.

CREB Phosphopeptide is Lys-Arg-Arg-Glu-Ile-Leu-Ser-

Arg-Arg-Pro-Ser(P)-Tyr-Arg.

Table 1

Example No.	IC ₅₀ (nmol/L)
2	10
3	2.5
8	3.7
11	14
23	4.1
58	1.8
63	3.0

Experimental Example 2: GSK-3 β -inhibitory activity in rat cultured hippocampal neurons

Hippocampal neurons were obtained from rat embryos on the 18th day after conception. After culturing the hippocampal neurons for 7 days, the neurons were treated with amyloid β (25-35) (20 μ mol/L) and a test compound (GSK-3 β inhibitor) and the culture was continued for 3 hours, whereby phosphorylation of Tau protein was induced. After the completion of culture, the level of phosphorylation of Tau protein was determined by EIA method using phosphorylated Tau-recognizing antibody (phosphorylated site by GSK-3 β) and the inhibitory effect of the GSK-3 β inhibitor on the neurons was evaluated.

Experimental Example 3: Effect on amyloid β -induced cytotoxicity in rat cultured hippocampal neurons

Hippocampal neurons were obtained from rat embryos on the 18th day after conception. After culturing the hippocampal neurons for 7 days, the neurons were treated with amyloid β (25-35) (20 μ mol/L) and a test compound (GSK-3 β inhibitor) and the culture was continued for 24 hours, whereby cytotoxicity (decreased activity of intracellular dehydrogenases) was induced. After the

completion of culture, activity of intracellular dehydrogenases was determined and the effect of the GSK-3 β inhibitor on the amyloid β -induced cytotoxicity was evaluated.

Experimental Example 4: GSK-3 β -inhibitory effect in gerbil brain ischemia model

A test compound (GSK-3 β inhibitor) was intraperitoneally administered to gerbils and 30 minutes later, brain ischemia was created by shutting off (for 4 minutes) all carotid arteries, whereby phosphorylation of Tau protein in the brain was induced. Three hours after the brain ischemia, the hippocampus was obtained from the gerbil brain and the level of phosphorylation of Tau protein was determined by Western blot using phosphorylated Tau-recognizing antibody (phosphorylated site by GSK-3 β), based on which the GSK-3 β -inhibitory effect of the GSK-3 β inhibitor in the gerbil brain was evaluated.

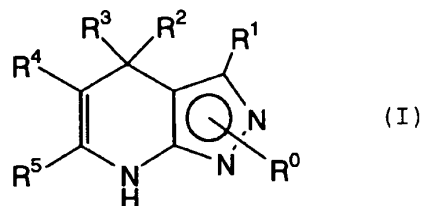
Industrial Applicability

The compounds of the present invention show a selective and strong inhibitory action on glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β), and are useful as medicaments for prevention and/or treatment of diabetes, diabetic complications, neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease, ischemic cerebrovascular disorder, Down's syndrome, cerebral ischemia due to cerebral amyloid angiopathy, progressive supranuclear paralysis, subacute sclerosing panencephalitic Parkinsonism, postencephalitic Parkinsonism, boxer's encephalopathy, Parkinson dementia complex of Guam, Lewy body disease, Pick's disease, corticobasal degeneration, frontotemporal dementia, AIDS encephalopathy, Huntington's disease, manic-depressive psychosis and the like), alopecia, breast cancer, T or B-cell leukemia, several carcinoma, thyroid cancer, non-small cell lung virus-induced tumors, or as immunopotentiators.

【書類名】 外国語要約書

1 Abstract

The present invention provides dihydropyrazolopyridine compounds represented by the formula (I):



wherein each symbol is as defined in the specification, optically active forms thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof and hydrates thereof. The compounds of the present invention show a selective and strong inhibitory activity on glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β), and are useful as medicaments for prevention and/or treatment of diabetes, diabetic complications and neurodegenerative diseases or as immunopotentiators.

2 Representative Drawing

None

【書類名】 翻訳文提出書

【整理番号】 A5546

【提出日】 平成14年 9月30日

【あて先】 特許庁長官殿

【出願の表示】

【出願番号】 特願2002-230581

【特許出願人】

【識別番号】 000006725

【氏名又は名称】 三菱ウェルファーマ株式会社

【代理人】

【識別番号】 100080791

【弁理士】

【氏名又は名称】 高島 一

【電話番号】 06-6227-1156

【確認事項】 本書に添付した翻訳文は、特願 2 0 0 2 - 2 3 0 5 8 1 の正確な日本語への翻訳文であり、当該特許出願に記載されていない事項が本書に添付した翻訳文に記載されている場合には、当該出願が拒絶又は無効となる可能性がある」と承知していることを申し述べる。

【提出物件の目録】

【物件名】 外国語明細書の翻訳文 1

【物件名】 外国語要約書の翻訳文 1

【プルーフの要否】 要

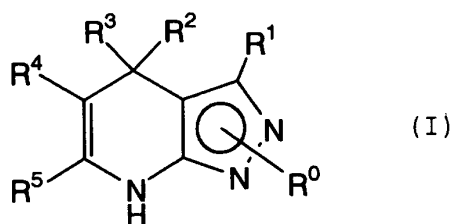
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ジヒドロピラゾロピリジン化合物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (I) :

【化 1】



〔式中、

R^0 は水素、アルキル、アラルキル、アシル、シクロアルキル、ホルミル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、フェノキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、カルボキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、フェニルスルフィニル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、アシルオキシアセチル、アシルオキシアルキル、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよいフェニルアルキル、または式： $-COOR^8$ （式中、 R^8 は水素、アルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアラルキルである）の基であり；

R^1 は水素であり；

R^2 は水素、アルキル、アラルキル、アシル、シクロアルキル、ヒドロキシ、チオール、ハロゲン、アミノ、ホルミル、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、ハロアルキル、アミノアルキル、アシルアミノ、アルコキシ、シクロアルコキシ、フェノキシ、フェニルアルコキシ、アミノアルコキシ、アルコキシアルキル、フェノキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、カルボキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、フェニルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェ

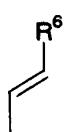
ニルスルホニル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、置換基を有していてもよいフェニル、芳香族複素環基またはフェニルアルキルであり；

R³は

- (1) アルキルまたはハロアルキル、
- (2) シクロアルキル、
- (3) 置換基を有していてもよいフェニル、
- (4) 芳香族複素環基、
- (5) 飽和または不飽和の 5 もしくは 6 員の炭素環と縮合するベンゼン環から誘導される基、
- (6) 1～3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の 5 ないし 7 員の炭素環と縮合するベンゼン環から誘導される基、または
- (7) ベンゼン環と縮合する 1～3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の 5 ないし 7 員の炭素環から誘導される基であり、

なお、(2)～(7)の基は 1 個以上の置換基を有していてもよく、あるいは、R³は下記式 (I I) および (I I I)：

【化 2】



(II)



(III)

(式中、R⁶およびR⁷は、それぞれ、置換基を有していてもよいフェニルまたは芳香族複素環基である)

により表される基から選ばれる基であるか、あるいは、

R²とR³は結合してヘテロ原子を含んでいてもよい環を形成し、該環は置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合していてもよく；

R⁴はアルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、ジアルキルホスフィニル、ジアルキルホスホニル、置換基を有していてもよいフェニル、置換

基を有する芳香族複素環基、シアノまたはニトロであり；そして

R⁵はアルキル、

フェニルアミノアルキル、

アシル、

アシルアルキル、

アミノカルボニル、

アリールアミノカルボニル、

置換基を有していてもよい飽和または不飽和の4ないし7員の複素環、

置換基を有する飽和の3ないし7員の炭素環、

置換基を有していてもよい、1または2個の窒素原子を含有する飽和または不飽和の4ないし7員環で置換されたアルキル、または、

式： $-(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ （式中、nは1～4の整数であり、R¹¹は水素、アルキル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、フェニルアルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、フェニルスルフィニル、フェニルアルキルスルフィニル、アルコキシカルボニル、フェノキシカルボニル、フェニルアルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、フェニルカルボニルまたはフェニルアルキルカルボニルであり、R¹²は水素またはアルキルである）の基である。

ただし、R⁰、R¹およびR²がそれぞれ水素であり、R⁴がメトキシカルボニルであり、かつR⁵がメチルであるとき、R³はフェニル、2-クロロフェニル、3-ニトロフェニル、4-カルボキシフェニル、4-メトキシカルボニルフェニルのいずれでもなく、R⁵がアルキルであるとき、R⁴はアルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、ジアルキルホスフィニル、ジアルキルホスホニル、シアノ、ニトロではない。]

のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、またはそれらの医薬上許容される塩。

【請求項2】 R²が水素またはアルキルである請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、またはそれらの医薬上許容される塩。

【請求項3】 R³が1～3個の置換基を有していてもよいフェニル、ナフ

チル、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イルまたは3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-イルである請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、またはそれらの医薬上許容される塩。

【請求項4】 R^4 が2～5個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル、2～5個の炭素原子を有するアルキルカルボニル、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルまたは1～4個の炭素原子を有するアルキルスルフィニルである請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、またはそれらの医薬上許容される塩。

【請求項5】 R^5 が式： $-(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ （式中、 n は1～4の整数であり、 R^{11} は水素、アルキルまたはアルコキシカルボニルであり、 R^{12} は水素またはアルキルである）の基である請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、またはそれらの医薬上許容される塩。

【請求項6】 R^0 が水素または式： $-COOR^8$ （式中、 R^8 はアルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアラルキルである）の基である請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、またはそれらの医薬上許容される塩。

【請求項7】 (2) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン、

(3) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン、

(11) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(4-メチルモルホリン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン、

(14) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン、

(23) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ

－4, 7－ジヒドロ－6－(4－(N, N－ジメチルアミノ)シクロヘキシル)
－2H－ピラゾロ[3, 4－b]ピリジン、

(27) 6－(1－アセチル－1, 2, 3, 6－テトラヒドロピリジン－4－イル)
－4－(2, 1, 3－ベンズオキサジアゾール－4－イル)－5－シアノ
－4, 7－ジヒドロ－2H－ピラゾロ[3, 4－b]ピリジン、

(33) 4－(2, 1, 3－ベンズオキサジアゾール－4－イル)－5－シアノ
－4, 7－ジヒドロ－6－(1－エチルピペリジン－4－イル)－2H－ピラゾ
ロ[3, 4－b]ピリジン、

(37) 4－(2－ブロモ－3－シアノフェニル)－5－シアノ－4, 7－ジヒ
ドロ－6－(ピペリジン－4－イル)－2H－ピラゾロ[3, 4－b]ピリジン

、
(38) 4－(2－ブロモ－3－シアノフェニル)－5－シアノ－4, 7－ジヒ
ドロ－6－(1－メチルピペリジン－4－イル)－2H－ピラゾロ[3, 4－b
]ピリジン、

(41) 4－(2－ブロモ－3－シアノフェニル)－5－シアノ－4, 7－ジヒ
ドロ－6－(1－メチルピペリジン－3－イル)－2H－ピラゾロ[3, 4－b
]ピリジン、

(46) 4－(2－ブロモ－3－シアノフェニル)－5－シアノ－4, 7－ジヒ
ドロ－6－(4－メチルモルホリン－2－イル)－2H－ピラゾロ[3, 4－b
]ピリジン、

(48) 4－(2－ブロモ－3－シアノフェニル)－5－シアノ－4, 7－ジヒ
ドロ－6－(1－メチル－1, 2, 3, 6－テトラヒドロピリジン－4－イル)
－2H－ピラゾロ[3, 4－b]ピリジン、

(51) 6－(1－アセチルピペリジン－4－イル)－4－(2－ブロモ－3－
シアノフェニル)－5－シアノ－4, 7－ジヒドロ－2H－ピラゾロ[3, 4－
b]ピリジン、

(52) 6－(1－ベンゾイルピペリジン－4－イル)－4－(2－ブロモ－3
－シアノフェニル)－5－シアノ－4, 7－ジヒドロ－2H－ピラゾロ[3, 4
－b]ピリジン、

(53) 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、

(59) 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(4-オキソシクロヘキサン-1-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、

(62) 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(2-オキソシクロヘキサン-1-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、

(63) 6-アセチルメチル-4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、

(73) 5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(2,3-(メチレンジオキシ)フェニル)-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、

(75) 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボン酸フェニルアミド、

(78) 4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、

(81) 6-アセチル-4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、

(82) 6-アセチル-4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、

(84) 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-(ピリジン-2-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、

(86) 4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(ピロリジン-3-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、および

(87) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-(ピリジン-2-イル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

からなる群から選択される請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その互変異性体、それらの光学活性体、またはそれらの医薬上許容される塩。

【請求項8】 請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、またはそれらの医薬上許容される塩を含む医薬。

【請求項9】 請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、またはそれらの医薬上許容される塩と、医薬上許容される添加剤を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3ベータ (GSK-3 β) 阻害活性を有する医薬用の新規化合物およびその用途に関する。

【0002】

【従来の技術】

タンパク質リン酸化酵素であるグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3ベータ (GSK-3 β) は、以下に記載のように種々の疾患の原因に関与していることが報告されている。

【0003】

2型糖尿病は、膵臓の β 細胞のインシュリン反応性が低下し、血中のグルコースが増加する疾患である。その結果として、例えば、糖尿病性腎症、網膜症、心疾患などの合併症を誘発する。GSK-3 β はグリコーゲン合成酵素をリン酸化することで末梢組織へのグリコーゲン蓄積を阻害し、インシュリン反応性を低下させ、血中グルコースを増加させる方向に働いている。実際、GSK-3 β 阻害活性を有するリチウムは、GSK-3 β 阻害活性によって、血中グルコースを低下させる (プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proc. Nat. Acad. S

ci.)、第93巻、第8455頁(1996年))。よって、GSK-3 β 阻害活性を有する医薬は2型糖尿病およびその合併症の改善に有効な薬剤になると考えられる。

【0004】

アルツハイマー型痴呆症の発生機序についてはまだまだ明らかになっていない。しかしながら、アミロイド凝集と神経原線維変化が発生原因に密接に関係していると考えられている。GSK-3 β は以下のようにアミロイド凝集と神経原線維変化の双方に関与している。(1) GSK-3 β は、変異型プレセニリンと結合し、不溶性アミロイドの産生を増加させる(プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ(Proc. Nat. Acad. Sci.)、第95巻、第9637頁(1998年))。(2) GSK-3 β は、神経原線維変化の原因となるタウタンパク質のリン酸化を引き起こし、神経細胞の骨格を弱体化して神経細胞死を誘導する(ニューロサイエンス・レターズ(Neurosci. Lett.)、第128巻、第195頁(1991年))。また、上記に加えて(3) ピルビン酸脱水素酵素をリン酸化によって失活させ、細胞活性維持に必要なアセチルコリン産生量を減少させるというGSK-3 β の直接的な神経細胞死への関与(プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ(Proc. Nat. Acad. Sci.)、第93巻、第2719頁(1996年))も報告されている。

【0005】

また、アルツハイマー以外の神経変性疾患としてエイズ脳症への有効性が示唆されている。エイズを引き起こすHIVウイルスの産生タンパクであるTatは、神経細胞のGSK-3 β 活性を増加させ、神経細胞死を引き起こす(ジャーナル・オブ・ニューロケミストリー(J. Neurochem.)、第73巻、第578頁(1999年))。以上のことから、GSK-3 β 阻害剤はアルツハイマー型痴呆症を含む神経変性疾患の改善に有効な薬剤になると考えられる。

【0006】

抗躁鬱活性を有するリチウムおよびバルプロ酸は、GSK-3 β 阻害活性を有

する（ジャーナル・オブ・ニューロケミストリー（J. Neurochem.）、第72巻、第1327頁（1999年））。抗躁鬱活性とGSK-3 β 阻害活性との関連は明らかではないが、グルタミン酸毒性に対する抑制活性（プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ（Proc. Nat. Acad. Sci.）、第95巻、第2642頁（1998年））が神経細胞の活性維持に一部関与していると考えられる。以上のことから、GSK-3 β 阻害剤は躁鬱病の改善に有効な薬剤になると考えられる。

【0007】

転写因子であるNF-ATはカルシニューリンによって脱リン酸され、免疫反応を増強する（サイエンス（Science）、第275巻、第1930頁（1997年））。GSK-3 β は逆にNF-ATをリン酸化することで、免疫機能を抑制する方向に働いている。従って、GSK-3 β 阻害剤は免疫賦活に有効な薬剤になると考えられる。

【0008】

ところで、特開平3-272189号公報（メバロラクトン中間体の改良合成法の発明）、特開平2-275878号公報（高リポ蛋白血症・アテローム性動脈硬化症治療薬）、特開平1-272584号公報（高リポ蛋白血症治療薬）にはピラゾロ[3, 4-b]ピリジン化合物が開示されているが、これらは6位がメチル、イソプロピルまたはシクロプロピルのいずれかである。これらの公報には、これら化合物のGSK-3 β に対する作用あるいは中枢神経系に対する作用が何れも開示も示唆もされていない。

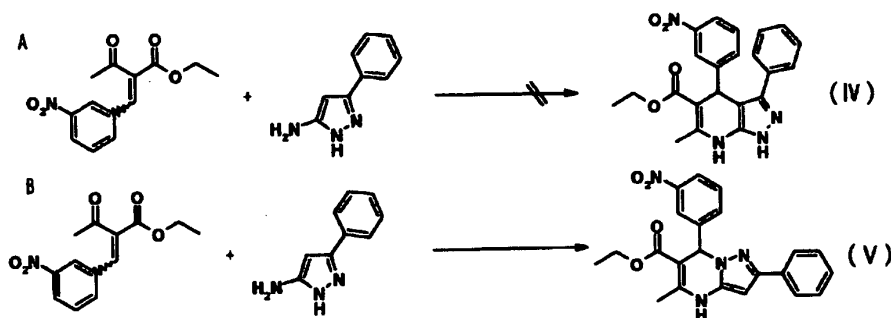
【0009】

特開昭59-65089号、特開昭59-118786号、特開昭60-56979号、特開昭60-197685号公報等の明細書には、循環器系疾患の治療に用いられる6-メチル-4-置換フェニル-4,7-ジヒドロピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート化合物が開示され、これらは同様の方法にて製造されている。本発明者らは特開昭59-65089号公報に記載の方法に基づき下記反応Aの追試を行ったところ、同公報記載の実施例14の化合

物（下記、式（IV））は得られなかった。本発明者らは、式（V）で表されるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジン誘導体のみが製造され得ることを確認した。本発明者らは、式（V）の化合物のIR、NMR、融点を測定し、それらが当該公報明細書に記載のIR、NMR、融点と一致することを見出した。従って、これらの公報には誤った構造式が開示されたものと認められる。すなわち、これらの公報に記載の方法では6-メチル-4-置換フェニル-4, 7-ジヒドロピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-5-カルボキシレートを合成することはできない。

【0010】

【化3】



【0011】

上記式（IV）の化合物は、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー・パーキン・トランスアクション1（J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1）、第947頁（1996年）に記載の方法によって合成することができ、この刊行物にはメチル 4-（2-クロロフェニル）-6-メチル-4, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-5-カルボキシレート等が開示されている。

【0012】

発明の開示

【0013】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的はグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3ベータ（GSK-3β）に対して選択的でかつ強力な阻害活性を有する新規化合物を提供すること、さら

にはこれらの化合物を含有する医薬およびこれらの化合物を含有する医薬組成物を提供することである。

【0014】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記の課題を達成すべく鋭意研究を行ったところ、4, 7-ジヒドロピラゾロ [3, 4-b] ピリジン誘導体がGSK-3 β に対して選択的かつ強力な阻害活性を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。すなわち、本発明はGSK-3 β 阻害活性を有し、医薬として使用できる下記式 (I) で示されるジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学異性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する医薬に関する。

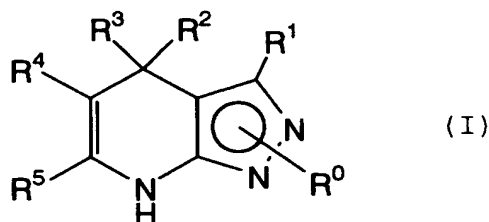
【0015】

本発明は以下の通りである。

1. 式 (I) :

【0016】

【化4】



【0017】

[式中、

R⁰は水素、アルキル、アラルキル、アシル、シクロアルキル、ホルミル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、フェノキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、カルボキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、フェニルスルフィニル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、アシルオキシアセチル、アシルオキシアルキル、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有して

いてもよいフェニルアルキル、または式： $-\text{COOR}^8$ （式中、 R^8 は水素、アルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアラールキルである）の基であり；

R^1 は水素であり；

R^2 は水素、アルキル、アラールキル、アシル、シクロアルキル、ヒドロキシ、チオール、ハロゲン、アミノ、ホルミル、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、ハロアルキル、アミノアルキル、アシルアミノ、アルコキシ、シクロアルコキシ、フェノキシ、フェニルアルコキシ、アミノアルコキシ、アルコキシアルキル、フェノキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、カルボキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、フェニルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、置換基を有していてもよいフェニル、芳香族複素環基またはフェニルアルキルであり；

R^3 は

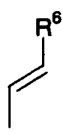
- (1) アルキルまたはハロアルキル、
- (2) シクロアルキル、
- (3) 置換基を有していてもよいフェニル、
- (4) 芳香族複素環基、
- (5) 飽和または不飽和の5もしくは6員の炭素環と縮合するベンゼン環から誘導される基、
- (6) 1～3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の5ないし7員の炭素環と縮合するベンゼン環から誘導される基、または
- (7) ベンゼン環と縮合する1～3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の5ないし7員の炭素環から誘導される基であり、

なお、(2)～(7)の基は1個以上の置換基を有していてもよく、あるいは、

R^3 は下記式 (I I) および (I I I)：

【0018】

【化5】



(II)



(III)

【0019】

(式中、 R^6 および R^7 は、それぞれ、置換基を有していてもよいフェニルまたは芳香族複素環基である)

により表される基から選ばれる基であるか、あるいは、

R^2 と R^3 は結合してヘテロ原子を含んでいてもよい環を形成し、該環は置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合していてもよく；

R^4 はアルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、ジアルキルホスフィニル、ジアルキルホスホニル、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有する芳香族複素環基、シアノまたはニトロであり；そして

R^5 はアルキル、

フェニルアミノアルキル、

アシル、

アシルアルキル、

アミノカルボニル、

アリールアミノカルボニル、

置換基を有していてもよい飽和または不飽和の4ないし7員の複素環、

置換基を有する飽和の3ないし7員の炭素環、

置換基を有していてもよい、1または2個の窒素原子を含有する飽和または不飽和の4ないし7員環で置換されたアルキル、または、

式： $-(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ (式中、 n は1～4の整数であり、 R^{11} は水素、アルキル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、フェニルアルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、フェニルスルフィニル、フェニルアルキルスルフィニル、アルコキシカルボニル、フェノキシカルボニル、フェニルアルコキシカル

ボニル、アルキルカルボニル、フェニルカルボニルまたはフェニルアルキルカルボニルであり、 R^{12} は水素またはアルキルである)の基である。

ただし、 R^0 、 R^1 および R^2 がそれぞれ水素であり、 R^4 がメトキシカルボニルであり、かつ R^5 がメチルであるとき、 R^3 はフェニル、2-クロロフェニル、3-ニトロフェニル、4-カルボキシフェニル、4-メトキシカルボニルフェニルのいずれでもなく、 R^5 がアルキルであるとき、 R^4 はアルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、ジアルキルホスフィニル、ジアルキルホスホニル、シアノ、ニトロではない。]

のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、またはそれらの医薬上許容される塩。

【0020】

2. R^2 が水素またはアルキルである上記1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、またはそれらの医薬上許容される塩。

【0021】

3. R^3 が1～3個の置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イルまたは3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-イルである上記1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、またはそれらの医薬上許容される塩。

【0022】

4. R^4 が2～5個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル、2～5個の炭素原子を有するアルキルカルボニル、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルまたは1～4個の炭素原子を有するアルキルスルフィニルである上記1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、またはそれらの医薬上許容される塩。

【0023】

5. R^5 が式： $-(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ (式中、 n は1～4の整数であり、 R^{11} は水素、アルキルまたはアルコキシカルボニルであり、 R^{12} は水素またはアルキルである)の基である上記1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その

光学活性体、またはそれらの医薬上許容される塩。

【0024】

6. R^0 が水素または式： $-\text{COOR}^8$ （式中、 R^8 はアルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアラルキルである）の基である上記1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、またはそれらの医薬上許容される塩。

【0025】

7. (2) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン、

(3) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン、

(11) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(4-メチルモルホリン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン、

(14) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン、

(23) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(4-(N, N-ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン、

(27) 6-(1-アセチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン、

(33) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン、

(37) 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4, 7-ジヒ

ドロ-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

,

(38) 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒ

ドロ-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]
]ピリジン、

(41) 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒ

ドロ-6-(1-メチルピペリジン-3-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]
]ピリジン、

(46) 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒ

ドロ-6-(4-メチルモルホリン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]
]ピリジン、

(48) 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒ

ドロ-6-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-
2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、

(51) 6-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4-(2-ブロモ-3-

シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-
b]ピリジン、

(52) 6-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-(2-ブロモ-3-

シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-
b]ピリジン、

(53) 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒ

ドロ-6-(1-メタンズルホニルピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[
3,4-b]ピリジン、

(59) 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ

-4,7-ジヒドロ-6-(4-オキソシクロヘキサン-1-イル)-2H-ピ
ラゾロ[3,4-b]ピリジン、

(62) 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒ

ドロ-6-(2-オキソシクロヘキサン-1-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-
b]ピリジン、

(63) 6-アセチルメチル-4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、

(73) 5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(2,3-(メチレンジオキシ)フェニル)-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、

(75) 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボン酸フェニルアミド、

(78) 4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、

(81) 6-アセチル-4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、

(82) 6-アセチル-4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、

(84) 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-(ピリジン-2-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、

(86) 4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(ピロリジン-3-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、および

(87) 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-(ピリジン-2-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

からなる群から選択される上記1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その互変異性体、それらの光学活性体、またはそれらの医薬上許容される塩。

【0026】

8. 上記1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、またはそれらの医薬上許容される塩を含む医薬。

【0027】

9. 上記1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、またはそれらの医薬上許容される塩と、医薬上許容される添加剤とを含む医薬組成物。

【0028】

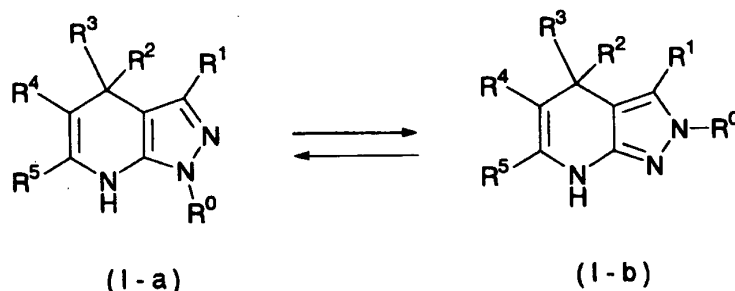
【発明の実施の形態】

発明の詳細な説明

式(I)はピラゾール環の水素原子の位置によって下記式(I-a)および式(I-b)で表される互変異性体が存在することを表す。本発明は式(I-a)および式(I-b)の個々の異性体、およびそれら異性体の混合物をも包含する。

【0029】

【化6】



【0030】

本明細書中、式(I)で示される化合物を以下に詳細に記載する。

【0031】

「アルキル」とは、1～8個の炭素原子を有する直鎖または分枝状の炭化水素鎖を意味し、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル（アミル）、ヘキシル、またはこれらの構造異性体（イソプロピル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、第3級ペンチルなど）等が挙げられ、1～4個の炭素原子を有するアルキルが好ましい。R²のアルキルは、好ましくは、1～4個の炭素原子を有するアルキルである。R⁵のアルキルは、好ましくは、2～8個の炭素原子を有するアルキルである。当該「2～8個の炭素原子を有するアルキル」としては、具体的には、エチル、プロピル、ブチル、ペンチ

ル（アミル）、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、またはこれらの構造異性体（イソプロピル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、第3級ブチルなど）等が挙げられる。2～4個の炭素原子を有するアルキルがより好ましく、プロピルが特に好ましい。

【0032】

「アシル」とは C_2-C_{14} アシルを意味し、2～8個の炭素原子、 R^4 においては好ましくは2～5個の炭素原子を有するアルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等）、 C_7-C_{12} アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル、ナフトイル等）、および C_7-C_{12} アラルキルカルボニル（例えば、ベンジルカルボニル、2-フェニルエチルカルボニル、3-フェニルプロピルカルボニル等）等が挙げられる。ベンゼン、ナフタレン環は1～5個の置換基を有していてもよく、その置換位置は特に限定されない。

【0033】

「アシルアルキル」とは、前記 C_1-C_8 アルキルと前記 C_2-C_{14} アシルとからなるアシルアルキルであって、例えば、アセチルメチル、プロピオニルメチル、ブチリルメチル、イソブチリルメチル、バレリルメチル、ピバロイルメチル、2-アセチルエチル、2-プロピオニルエチル、3-アセチルプロピル等が挙げられる。

【0034】

「シクロアルキル」とは、3～8個の炭素原子を有する環状の炭化水素鎖を意味する。シクロアルキルとしては、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられ、3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルが好ましい。シクロアルキルは1～5個の置換基を有していてもよく、その置換位置は特に限定されない。

【0035】

「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を示す。

【0036】

「アミノ」とは1級アミノ、前記 C_1-C_8 アルキルを有する2級または3級ア

ミノであって、例えば、アミノ、モノまたはジ-C₁-C₈アルキル置換アミノ（メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジブチルアミノなど）等が挙げられる。

【0037】

「アルキルチオ」とは1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝状のアルキルチオであって、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ（アミルチオ）、ヘキシルチオ、およびこれらの構造異性体（イソプロピルチオ、イソブチルチオ、第2級ブチルチオ、第3級ブチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、第3級ペンチルチオなど）等が挙げられ、1～3個の炭素原子を有するアルキルチオが好ましい。

【0038】

「フェニルチオ」とは、そのフェニル上に1～5個の置換基を有していてもよいフェニルチオを意味し、その置換位置は特に限定されない。

【0039】

「ハロアルキル」とは、1～5個のハロゲンで置換された前記C₁-C₈アルキルであって、フルオロメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル等を示す。

【0040】

「アミノアルキル」とは1級アミノを有するC₁-C₈アルキルであって、例えば、アミノメチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル等が挙げられ、1～4個の炭素原子を有するアルキルを含むアミノアルキルが好ましい。

【0041】

「アシルアミノ」とは、前記C₂-C₁₄アシルを有するアシルアミノであって、例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、バレリルアミノ、ピバロイルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアセチルアミノ、フェニルプロピオニルアミノ、フェニルブチリルアミノ等を示す。

【0042】

「アルコキシ」とは前記C₁－C₈アルキルを有するアルコキシであって、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ（アミルオキシ）、ヘキシルオキシ、およびこれらの構造異性体（イソプロポキシ、イソブトキシ、第2級ブトキシ、第3級ブトキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、第3級ペンチルオキシなど）等が挙げられ、1～4個の炭素原子を有するアルコキシが好ましい。

【0043】

「シクロアルコキシ」とは前記C₃－C₈シクロアルキルを有するシクロアルコキシであって、例えば、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられ、3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを有するシクロアルコキシが好ましい。

【0044】

「フェノキシ」とは、そのフェニル上に1～5個の置換基を有していてもよいフェニルオキシを意味し、その置換位置は特に限定されない。

【0045】

「フェニルアルコキシ」とは前記C₁－C₈アルコキシを有するフェニルアルコキシであって、例えば、ベンジルオキシ、1－フェニルエトキシ、2－フェニルエトキシ、3－フェニルプロポキシ、4－フェニルブトキシ、1－メチル－1－フェニルエトキシ、1－メチル－2－フェニルエトキシ、1－フェニルプロポキシ、2－フェニルプロポキシ、1－メチル－1－フェニルプロポキシ、1－メチル－2－フェニルプロポキシ、1－メチル－3－フェニルプロポキシ等が挙げられ、1～4個の炭素原子を有するアルコキシを含むフェニルアルコキシが好ましい。フェニルアルコキシは、そのフェニル上に1～5個の置換基を有していてもよく、その置換位置は特に限定されない。

【0046】

「アミノアルコキシ」とは前記アミノおよび前記C₁－C₈アルコキシからなるアミノアルコキシであって、例えば、アミノメトキシ、メチルアミノメトキシ、ジメチルアミノメトキシ、2－（ジメチルアミノ）エトキシ、3－（ジメチルアミノ）プロポキシ、4－（ジメチルアミノ）ブトキシ等が挙げられ、1～4個の

炭素原子を有するアルキルを含む3級アミノと、1～4個の炭素原子を有するアルコキシとからなるアミノアルコキシが好ましい。

【0047】

「アルコシアルキル」とは前記C₁－C₈アルコキシと前記C₁－C₈アルキルとからなるアルコシアルキルであって、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、2－メトキシエチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル等が挙げられ、1～4個の炭素原子を有するアルコキシと1～4個の炭素原子を有するアルキルとからなるアルコシアルキルが好ましい。

【0048】

「フェノシアルキル」とは前記フェノキシと前記C₁－C₈アルキルとからなるフェノシアルキルであって、例えば、フェノキシメチル、2－フェノキシエチル、3－フェノキシプロピル等が挙げられ、1～4個の炭素原子を有するアルキルを含むフェノシアルキルが好ましい。フェノシアルキルは、そのフェニル上に1～5個の置換基を有していてもよく、その置換位置は特に限定されない。

【0049】

「ヒドロシアルキル」とは前記C₁－C₈アルキルを有するヒドロシアルキルであって、例えば、ヒドロキシメチル、2－ヒドロキシエチル、3－ヒドロキシプロピル等が挙げられ、1～4個の炭素原子を有するアルキルを含むヒドロシアルキルが好ましい。

【0050】

「アルコシカルボニル」とは前記C₁－C₈アルコキシを有するアルコシカルボニルであって、例えば、メトシカルボニル、エトシカルボニル、プロポシカルボニル、ブトシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、およびこれらの構造異性体（イソプロポシカルボニル、イソブトシカルボニル、第2級ブトシカルボニル、第3級ブトシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、第3級ペンチルオキシカルボニルなど）等が挙げられ、アルコキシ部が1～4個の炭素原子を有するアルコシカルボニルが好ましい。R⁴のアルコシカルボニルは、好ま

しくは、2～5個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルである。

【0051】

「フェノキシカルボニル」とは、フェニル上に1～5個の置換基を有していてもよいフェノキシカルボニルであって、その置換位置は特に限定されない。

【0052】

「アミノカルボニル」とは、モノまたはジ-C₁-C₈アルキル置換アミノを含む前記アミノを有するアミノカルボニルであって、例えば、アミノカルボニル（カルバモイル）、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル等が挙げられる。

【0053】

「アルキルチオカルボニル」とは前記C₁-C₆アルキルチオを有するアルキルチオカルボニルであって、例えば、メチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル、プロピルチオカルボニル、ブチルチオカルボニル、およびこれらの構造異性体（イソプロピルチオカルボニル、イソブチルチオカルボニル、第2級ブチルチオカルボニル、第3級ブチルチオカルボニルなど）等が挙げられ、アルキル部が1～3個の炭素原子を有するアルキルチオカルボニルが好ましい。

【0054】

「カルボキシアルキル」とは、前記C₁-C₈アルキルを有するカルボキシアルキルであって、例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル等が挙げられ、1～4個の炭素原子を有するアルキルを含むカルボキシアルキルが好ましい。

【0055】

「シクロアルコキシアルキル」とは、前記C₃-C₈シクロアルコキシと前記C₁-C₈アルキルとからなるシクロアルコキシアルキルであって、例えば、シクロプロポキシメチル、シクロプロポキシエチル、シクロブトキシメチル、シクロペンチルオキシメチル、シクロヘキシルオキシメチル等が挙げられ、3～6個の炭素原子を有するシクロアルコキシと、1～4個の炭素原子を有するアルキルとからなるシクロアルコキシアルキルが好ましい。シクロアルコキシアルキルは、そ

のシクロアルキルに1～3個の置換基を有していてもよく、その置換位置は特に限定されない。

【0056】

「アルキルスルフィニル」とは、前記C₁–C₈アルキルを有するアルキルスルフィニルであって、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル等が挙げられ、1～5個の炭素原子を有するアルキルを含むアルキルスルフィニルが好ましい。R⁴のアルキルスルフィニルは、好ましくは、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルフィニルである。

【0057】

「フェニルスルフィニル」とは、そのフェニル上に1～5個の置換基を有していてもよいフェニルスルフィニルを意味し、その置換位置は特に限定されない。

【0058】

「アルキルスルホニル」とは、前記C₁–C₈アルキルを有するアルキルスルホニルであって、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル等が挙げられ、1～5個の炭素原子を有するアルキルを含むアルキルスルホニルが好ましい。R⁴のアルキルスルホニルは、好ましくは、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルである。

【0059】

「フェニルスルホニル」とは、そのフェニル上に1～5個の置換基を有していてもよいフェニルスルホニルを意味し、その置換位置は特に限定されない。

【0060】

「メルカプトアルキル」とは、前記C₁–C₈アルキルを有するメルカプトアルキルであって、例えば、メルカプトメチル、メルカプトエチル、メルカプトプロピル等が挙げられ、1～4個の炭素原子を有するアルキルを含むメルカプトアルキルが好ましい。

【0061】

「アルキルチオアルキル」とは、前記C₁–C₆アルキルチオと前記C₁–C₈アルキルとからなるアルキルチオアルキルであって、例えば、メチルチオメチル、

メチルチオエチル、メチルチオプロピル、エチルチオメチル、エチルチオエチル、エチルチオプロピル等が挙げられ、1～3個の炭素原子を有するアルキルチオと、1～4個の炭素原子を有するアルキルとからなるアルキルチオアルキルが好ましい。

【0062】

「アリール」とは、6～14個の炭素原子を有するアリールであって、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル等が挙げられる。これらは1～5個の置換基を有していてもよく、その置換位置は特に限定されない。

【0063】

「アラルキル」とは前記C₁～C₈アルキルに前記C₆～C₁₄アリールが置換したアラルキルであって、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等が挙げられる。これらはアリール部に1～5個の置換基を有していてもよく、その置換位置は特に限定されない。

【0064】

「アシルオキシアセチル」とは前記C₂～C₁₄アシルを有するアシルオキシアセチルであって、例えば、アセチルオキシアセチル、プロピオニルオキシアセチル、ブチリルオキシアセチル、ベンゾイルオキシアセチル等が挙げられる。

【0065】

「アシルオキシアルキル」とは前記C₂～C₁₄アシルと前記C₁～C₈アルキルとを有するアシルオキシアルキルであって、例えば、アセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ベンゾイルオキシメチル、2-アセチルオキシエチル、2-プロピオニルオキシエチル、2-ブチリルオキシエチル、2-ベンゾイルオキシエチル等が挙げられる。

【0066】

「置換基を有していてもよいフェニル」の置換基としては、例えば、以下の「置換基」において言及するものが挙げられ、置換基の数は、通常1～5個、好ましくは1～3個である。1または2個の置換基を有するフェニルが特に好ましい。その置換位置は特に限定されない。

【0067】

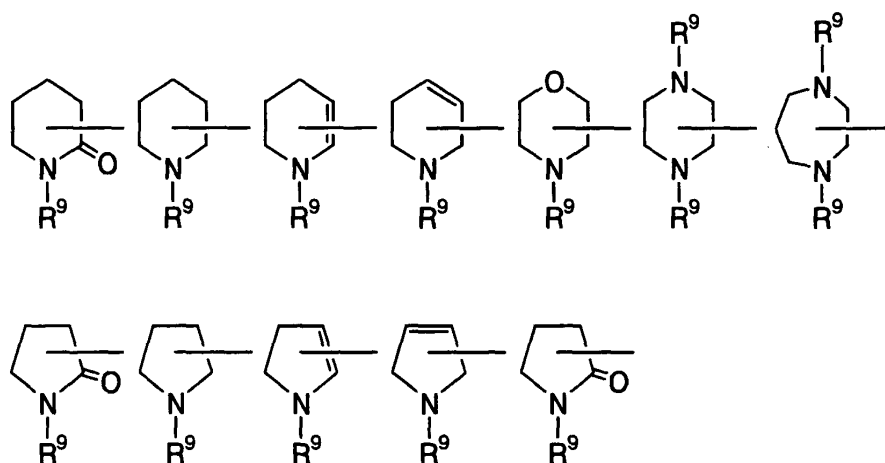
「芳香族複素環基」とは、ヘテロ原子（窒素原子、酸素原子および硫黄原子）を1～3個含む5または6員の芳香族複素環基であり、例えば、チオフェニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジニル等が挙げられる。該芳香族複素環基は1～6個の置換基を有していてもよく、その置換位置は特に限定されない。

【0068】

「置換基を有していてもよい飽和または不飽和の4ないし7員の複素環」としては以下の基等が挙げられる。

【0069】

【化7】



【0070】

式中、 R^9 は、水素、アルキル、アシル、アラルキル、シクロアルキル、ホルミル、ハロアルキル、アミノアルキル、フェニルアルキル、アルコキシアルキル、フェノキシアルキル、グアニル、ヒドロキシアルキル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニル、フェノキシカルボニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、アシルオキシアセチル、アシルオキシアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していても

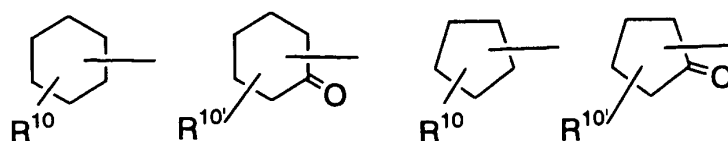
よい芳香族複素環基、または置換基を有していてもよいフェニルアルキルである。

【0071】

「置換基を有する飽和の3ないし7員の炭素環」としては以下の基等が挙げられる。

【0072】

【化8】



【0073】

式中、 R^{10} はアルキル、アシル、アラルキル、シクロアルキル、ホルミル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、フェニルアルキル、フェノキシアルキル、アミノ、ヒドロキシアルキル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、カルボキシアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、アシルオキシアセチル、アシルオキシアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または置換基を有していてもよいフェニルアルキルであり、 $R^{10'}$ は水素、アルキル、アシル、アラルキル、シクロアルキル、ホルミル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、フェニルアルキル、フェノキシアルキル、アミノ、ヒドロキシアルキル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、カルボキシアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、アシルオキシアセチル、アシルオキシアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または置換基を有していてもよいフェニルアルキルである。

【0074】

「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」の置換基としては、例えば、以

下の「置換基」において言及するものが挙げられ、その置換基の数は、通常 1～6 個であり、その置換位置は特に限定されない。

【0075】

「フェニルアルキル」とはフェニルと前記 C₁–C₈アルキルとからなるフェニルアルキルであって、例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-フェニルエチル、1-メチル-2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-メチル-1-フェニルプロピル、1-メチル-2-フェニルプロピル、1-メチル-3-フェニルプロピル等が挙げられ、フェニルと、1～4 個の炭素原子を有するアルキルとからなるフェニルアルキルが好ましい。

【0076】

「置換基を有していてもよいフェニルアルキル」の置換基の種類および数は、上述の「芳香族複素環基」の置換基と同様であり、その置換位置は特に限定されない。

【0077】

「ジアルキルホスフィニル」とは、前記 C₁–C₈アルキルを有するジアルキルホスフィニルであって、例えば、ジメチルホスフィニル、ジエチルホスフィニル、ジプロピルホスフィニル等が挙げられ、1～4 個の炭素原子を有するアルキルを含むジアルキルホスフィニルが好ましい。

【0078】

「ジアルキルホスホニル」とは、前記 C₁–C₈アルキルを有するジアルキルホスホニルであって、例えば、ジメチルホスホニル、ジエチルホスホニル、ジプロピルホスホニル等が挙げられ、1～4 個の炭素原子を有するアルキルを含むジアルキルホスホニルが好ましい。

【0079】

本明細書において、「置換基」としては、アルキル、アシル、シクロアルキル、フェニル、芳香族複素環基、フェニルアルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、チオール、ハロゲン、アミノ、ホルミル、カルバモイル、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、ハロアルキル、アミノアルキル、アシルアミノ、アルコキシ、シクロア

ルコキシ、フェノキシ、フェニルアルコキシ、アミノアルコキシ、アルコキシアルキル、フェノキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルフィニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル等が挙げられる。

【0080】

「ヘテロ原子を含んでいてもよい環」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなるヘテロ原子を1～3個含んでいてもよい5または6員の炭素環であり、硫黄原子を含む環が特に好ましい。当該環は、前記置換基またはオキシ基で1以上置換されていてもよい。その置換位置は特に限定されない。該環は、式(I)のR²とR³からその結合している炭素原子と共に形成される。該環を形成することによって、式(I)の化合物においてスピロ環が形成される。上記ヘテロ原子を含んでいてもよい環は、置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合していてもよく、その置換位置は特に限定されない。このような環としては、例えば、2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン、2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-1-オキシド等が挙げられる。

【0081】

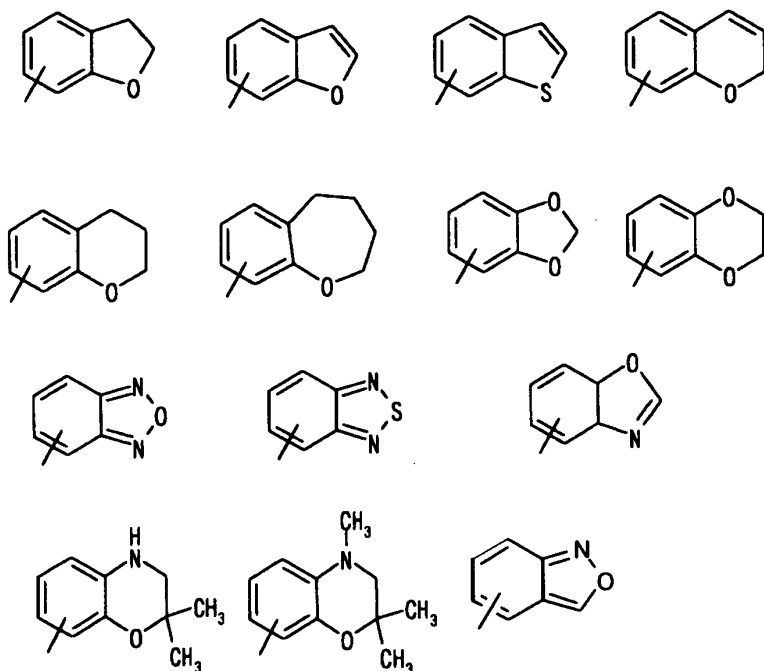
「飽和または不飽和の5もしくは6員の炭素環と縮合するベンゼン環から誘導される基」とは、ナフタレン、1,2-ジヒドロナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、インダン等から誘導される基を示す。その中でも、ナフチル（例えば、ナフタレン-1-イル等）、およびインダニル（例えば、インダン-4-イル等）が好ましい。該基は1～4個の置換基を有していてもよく、その置換位置は特に限定されない。

【0082】

「1～3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の5ないし7員の炭素環と縮合するベンゼン環から誘導される基」としては以下の基等が挙げられる。

【0083】

【化9】



【0084】

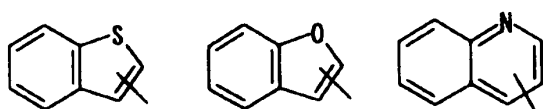
これらのうち、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール、ジヒドロベンゾ [b] フラン、メチレンジオキシフェニルおよび3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピランが好ましく、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-7-イル、2, 3-(メチレンジオキシ) フェニルおよび3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-イルが特に好ましい。該基は1~3個の置換基を有していてもよく、その置換位置は特に限定されない。

【0085】

「ベンゼン環と縮合する1~3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の5ないし7員の炭素環から誘導される基」としては以下の基等が挙げられる。

【0086】

【化10】



【0087】

該基は1～5個の置換基を有していてもよく、その置換位置は特に限定されない。

【0088】

「アルキルカルボニルアルキル」とは C_1-C_4 アルキル-カルボニル- C_1-C_4 アルキルであって、例えば、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチル、プロピルカルボニルメチル、ブチルカルボニルメチル等が挙げられる。

【0089】

「アールアミノカルボニル」とは C_6-C_{10} アール-アミノカルボニルであって、例えば、フェニルアミノカルボニル、ナフチルアミノカルボニル等が挙げられる。アールアミノカルボニルはそのアール上に1～3個の置換基を有していてもよく、その置換位置は特に限定されない。

【0090】

「アラルキルアミノカルボニル」とは、 C_7-C_{14} アラルキル-アミノカルボニルであって、例えば、ベンジルアミノカルボニル等が挙げられる。アラルキルアミノカルボニルはそのアール上に1～3個の置換基を有していてもよく、その置換位置は特に限定されない。

【0091】

「置換基を有していてもよい、1または2個の窒素原子を含有する飽和または不飽和の4ないし7員環で置換されたアルキル」とは、 C_1-C_4 アルキル、 C_6-C_{10} アール（例えば、フェニル、ナフチル等）などの置換基を有していてもよい | 1または2個の窒素原子を含有する飽和または不飽和の4ないし7員環（例えば、ピロール、ピロリン、ピラゾール、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリン等）で置換された C_1-C_8 アルキルを意味し、例えば、（4-フェニルピペラジン-1-イル）メチル、2-（4-フェニルピペラジン-1-イル）エチル、3-（4-フェニルピペラジン-1-イル）プロピル、（（4-ナフタレン-1-イル）ピペラジン-1-イル）メチル、2-（4-（ナフタレン-1-イル）ピペラジン-1-イル）エチル、（4-メチルホモピペラジン-1-イル）メチル等が挙げられる。

【0092】

「フェニルアミノアルキル」とは、フェニルアミノ-C₁-C₄アルキルであって、例えば、フェニルアミノメチル、2-フェニルアミノエチル、3-フェニルアミノプロピル、4-フェニルアミノブチル等が挙げられる。フェニルアミノアルキルはそのフェニル上に1～3個の置換基を有していてもよく、その置換位置は特に限定されない。

【0093】

「フェニルアルキルカルボニル」とは、フェニル-C₁-C₄アルキル-カルボニルであって、例えば、ベンジルカルボニル、2-フェニルエチルカルボニル、3-フェニルプロピルカルボニル、4-フェニルブチルカルボニル等が挙げられる。フェニルアルキルカルボニルはそのフェニル上に1～3個の置換基を有していてもよく、その置換位置は特に限定されない。

【0094】

R¹¹における「アルキル」とはC₁-C₄アルキルであって、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル等が挙げられる。

【0095】

R¹¹における「アルキルスルホニル」とはC₁-C₄アルキルスルホニルであって、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等が挙げられる。

【0096】

R¹¹における「フェニルスルホニル」とは、そのフェニル上に1～3個の置換基を有していてもよいフェニルスルホニルであって、その置換位置は特に限定されない。

【0097】

R¹¹における「フェニルアルキルスルホニル」とはフェニル-C₁-C₄アルキルスルホニルであって、例えば、ベンジルスルホニル、2-フェニルエチルスルホニル、3-フェニルプロピルスルホニル、4-フェニルブチルスルホニル等が挙げられる。フェニルアルキルスルホニルはそのフェニル上に1～3個の置換

基を有していてもよく、その置換位置は特に限定されない。

【0098】

R¹¹における「アルキルスルフィニル」とはC₁–C₄アルキルスルフィニルであって、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル等が挙げられる。

【0099】

R¹¹における「フェニルスルフィニル」とは、そのフェニル上に1～3個の置換基を有していてもよいフェニルスルフィニルであって、その置換位置は特に限定されない。

【0100】

R¹¹における「フェニルアルキルスルフィニル」とはフェニル–C₁–C₄アルキルスルフィニルであって、例えば、ベンジルスルフィニル、2–フェニルエチルスルフィニル、3–フェニルプロピルスルフィニル、4–フェニルブチルスルフィニル等が挙げられる。フェニルアルキルスルフィニルはそのフェニル上に1～3個の置換基を有していてもよく、その置換位置は特に限定されない。

【0101】

R¹¹における「アルコキシカルボニル」とはC₁–C₄アルコキシカルボニルであって、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル等が挙げられる。

【0102】

R¹¹における「フェニルアルコキシカルボニル」とはフェニル–C₁–C₄アルコキシカルボニルであって、例えば、ベンジルオキシカルボニル、2–フェニルエトキシカルボニル、3–フェニルプロポキシカルボニル、4–フェニルブトキシカルボニル等が挙げられる。フェニルアルコキシカルボニルはそのフェニル上に1～3個の置換基を有していてもよく、その置換位置は特に限定されない。

【0103】

R¹¹における「アルキルカルボニル」とはC₁–C₄アルキルカルボニルであって、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル等が挙げられる。

【0104】

R¹¹における「フェニルカルボニル」とは、そのフェニル上に1～3個の置換基を有していてもよいフェニルカルボニルであって、その置換位置は特に限定されない。

【0105】

R¹¹における「フェニルアルキルカルボニル」とはフェニル-C₁-C₄アルキルカルボニルであって、例えば、ベンジルカルボニル、2-フェニルエチルカルボニル、3-フェニルプロピルカルボニル、4-フェニルブチルカルボニル等が挙げられる。フェニルアルキルカルボニルはそのフェニル上に1～3個の置換基を有していてもよく、その置換位置は特に限定されない。

【0106】

R¹¹における「フェノキシカルボニル」とは、そのフェニル上に1～3個の置換基を有していてもよいフェノキシカルボニルを意味し、その置換位置は特に限定されない。

【0107】

R¹²における「アルキル」とはC₁-C₄アルキルであって、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル等が挙げられる。

【0108】

本発明の式(I)で示される化合物は薬学的に許容される酸を用いて酸付加塩に変換することができ、このような酸付加塩も本発明に包含される。このような酸付加塩としては、例えば、無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等)との塩類、および有機酸(例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、グルタミン酸等)との塩類が挙げられる。不斉炭素原子が存在する場合には、光学異性体、そのラセミ体が存在し得るが、本発明はこれらすべてを包含する。

【0109】

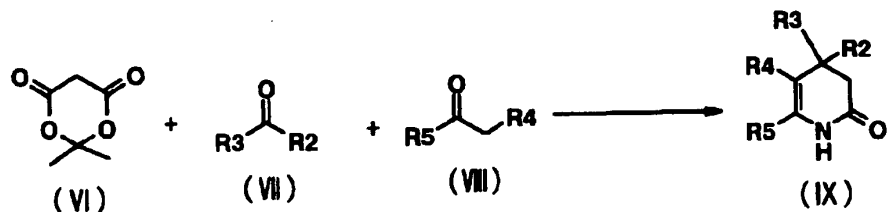
本発明化合物(I)のうち、R⁰が水素である化合物は、ジャーナル・オブ・

ケミカル・ソサイエティー・パーキン・トランスアクション1 (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1) 第947頁(1996年)に記載の方法等に従って、以下に示すように合成することができる。

(第一製法)

【0110】

【化11】



【0111】

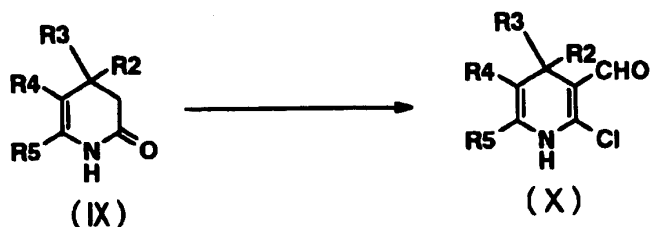
(式中、R²、R³、R⁴およびR⁵は上記で定義した通りである。)

【0112】

式(VI)のメルドラム酸および式(VII)のカルボニル誘導体と式(VIII)のカルボニル誘導体とを酢酸アンモニウムの存在下で反応させることにより式(IX)のアミド誘導体を得る。反応は、反応に不活性なカルボン酸溶媒の存在下に行われる。溶媒としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸等が通常用いられる。反応は任意の温度、例えば0℃～200℃、好ましくは60℃～100℃で行われる。

【0113】

【化12】



【0114】

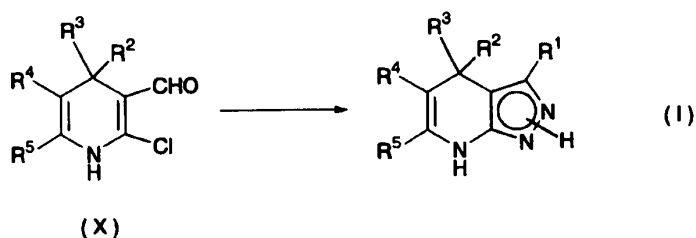
(式中、R²、R³、R⁴およびR⁵は上記で定義した通りである。)

【0115】

得られた式 (IX) のアミド誘導体をジメチルホルムアミドおよびオキシ塩化リンの存在下で反応させることにより式 (X) のホルミル誘導体とする。反応は、反応に不活性な溶媒の存在下に行われる。溶媒として、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が通常用いられる。反応は任意の温度、例えば 0℃～200℃、好ましくは 0℃～60℃で行われる。

【0116】

【化13】



【0117】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は上記で定義した通りである。)

【0118】

得られた式 (X) のホルミル誘導体をヒドラジンの存在下で反応させることにより、本発明化合物 (I) が製造され得る。反応は、この反応に不活性な溶媒の存在下に行われる。溶媒としては、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、アルコール等が通常用いられる。反応は任意の温度、例えば 0℃～200℃、好ましくは 60℃～100℃で行われる。

【0119】

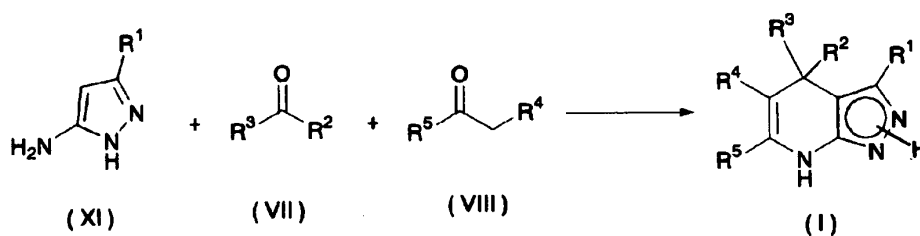
出発原料である式 (VII) のカルボニル誘導体は、ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、第 46 巻、第 783 頁 (1981 年)、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Eur. J

. Med. Chem.)、第31巻、第3頁(1996年)、テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Lett.)、第24巻、第5023頁(1983年)に記載の方法により合成することができる。式(VIII)のカルボニル誘導体は、シンセシス(Synthesis)、第290頁(1993年)に記載の方法により合成することができる。

(第二製法)

【0120】

【化14】



【0121】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は上記で定義した通りである。)

【0122】

本発明化合物(I)は、式(XI)のアミノピラゾールおよび式(VII)のカルボニル誘導体と式(VIII)のカルボニル誘導体とを反応させることにより製造できる。反応は、この反応に不活性な溶媒の存在下に行われる。溶媒としては、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アルコール等が通常用いられる。反応は任意の温度、例えば0℃~200℃、好ましくは60℃~100℃で行われる。

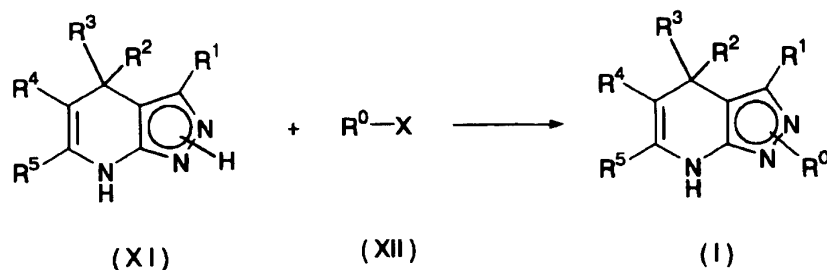
【0123】

本発明化合物(I)のうち、R⁰が水素以外の置換基である化合物は以下のよう合成することができる。

(第三製法)

【0124】

【化15】



【0125】

(式中、R⁰、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は上記で定義した通りであり、Xはハロゲンを示す。ただし、R⁰は水素ではない。)

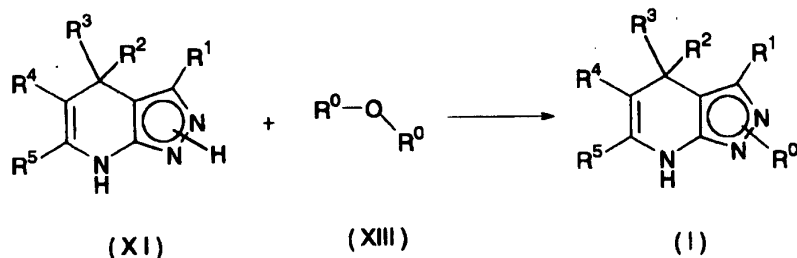
【0126】

本発明化合物 (I) は、式 (XI) のジヒドロピラゾロピリジン誘導体と式 (XII) のハロゲン化物とを塩基の存在下で反応させることにより製造できる。適切な塩基として、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。反応は、この反応に不活性な溶媒の存在下に行われる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾリジノン等の水酸基を含まない溶媒が通常用いられる。反応は任意の温度、例えば-10℃~200℃、好ましくは0℃~100℃で行われる。

(第四製法)

【0127】

【化16】



【0128】

(式中、 R^0 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記で定義した通りである。ただし、 R^0 は水素ではない。)

【0129】

本発明化合物 (I) は、式 (XI) のジヒドロピラゾロピリジン誘導体と無水酢酸等の式 (XIII) の無水物とを塩基の存在下で反応させることにより製造できる。適切な塩基として、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。反応は、この反応に不活性な溶媒の存在下に行われる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ピリジン等の水酸基を含まない溶媒が通常用いられる。反応は任意の温度、例えば -10°C ~ 200°C 、好ましくは 0°C ~ 100°C で行われる。

【0130】

当業者は、所望の化合物に応じて上記製法が変更され得ることを理解すべきである。

【0131】

このようにして製造された本発明化合物 (I) は、遊離化合物、あるいはその塩として単離・精製され得る。単離・精製は、例えば、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作によって行われる。得られる精製物がラセミ体であるときは例えば光学活性な酸との分別再結晶により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すことにより所望の光学活性化合物に分離することができる。本発明はさらに光学活性化合物も包含する。

【0132】

上記の方法で得られる本発明化合物は、GSK-3 β 以外のキナーゼ (CaM キナーゼ II、MAP キナーゼ、カゼインキナーゼ、PKA、PKCおよびROCKなど) に対する阻害活性は弱い、GSK-3 β に対して強力な阻害活性を有している。従って、本発明化合物はGSK-3 β 選択的な阻害活性を有し、糖尿病、糖尿病の合併症、神経変性疾患 (アルツハイマー病、虚血性脳血管障

害、ダウン症候群、脳アミロイドアンギオパチーによる脳虚血、進行性核上麻痺、亜急性硬化性全脳炎性パーキンソン症候群、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘家脳症、グアム・パーキンソン痴呆複合症、レビー小体病、ピック病、皮質基底の変性、前頭側頭性痴呆、エイズ脳症、ハンチントン病、躁鬱病など）、脱毛、乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、T細胞またはB細胞白血病、いくつかのウイルス誘発腫瘍に対する副作用の少ない医薬となり得る。また、本発明化合物は免疫賦活薬としても有用である。

【0133】

本発明化合物またはその塩を有効成分として含有する製剤は、通常の製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤は、固体または液体であってもよく、例えば、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、コーンスターチなどのスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコールやその他常用のものが挙げられる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等の経口投与、あるいは注射剤（静注、筋注等）、坐剤、経皮剤等の非経口投与であってもよい。用量は症状、投与対象の年齢および性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定され、通常、成人1人当たり、1日につき1～1,000mg、好ましくは50～200mg（1日1回～数回、経口投与する場合）、または成人1人当たり、1日につき1～500mg（1日1回～数回、静脈投与するか、または1日1時間～24時間、静脈内持続投与する場合）である。

【0134】

【実施例】

実施例、製剤例及び試験例に基づき、以下に詳細に本発明を記載する。本発明の範囲はこれらの例に限定されない。

【0135】

実施例1

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

THF (200 mL) 中のエチル イソニコテート (10.0 g) の溶液に 0℃でトリエチルアミン (7.8 g)、4-ジメチルアミノピリジン (0.8 g) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート (15.3 g) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去し、無色油状物としてエチル N-Boc-ピペリジン-4-カルボキシレート (16.3 g) を得た。THF (300 mL) 中のアセトニトリル (3.2 g) の溶液に -78℃で n-BuLi (44 mmol) を加え、3 時間攪拌した。更に、エチル N-Boc-ピペリジン-4-カルボキシレート (16.3 g) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。塩酸を用いて酸性とした後、混合物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶離液: ヘキサン-酢酸エチル (5:1))、無色油状物として 1-(N-Boc-ピペリジン-4-イル)-2-シアノエタン-1-オン (11.6 g) を得た。アセトニトリル (10 mL) 中の 2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド (1.0 g)、3-アミノピラゾール (0.6 g) 及び 2-(N-Boc-ピペリジン-4-イル)-1-シアノエタン-2-オン (1.7 g) の溶液を一晩加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、析出した結晶を濾過で回収し、標題化合物 (2.0 g) を無色結晶として得た。

MP: 226°C.

C₂₃H₂₅N₇O₃ の計算値: C, 61.73; H, 5.63; N, 21.97.

実測値: C, 61.45; H, 5.82; N, 21.61.

MS(EI): 447 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.42 (9H, m), 1.59-1.62 (2H, m), 1.89-1.92 (2H, m), 2.62-2.86 (3H, m), 4.05-4.08 (2H, m), 5.40 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.41 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.58 (1H, dd, J=9.0 Hz and 6.6 Hz), 7.92 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.81 (1H, br s), 12.24 (1H, brs).

【0136】

実施例 2

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリ

ジン

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (1.7 g) を 0℃ でトリフルオロ酢酸 (20 mL) に加え、混合物を 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した。炭酸水素ナトリウムを用いてアルカリ性とした後、混合物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去し、残渣をアセトニトリルで洗浄し、析出した結晶を濾過で回収し、標題化合物 (0.83 g) を黄色結晶として得た。

MP: 216°C.

MS(EI): 348(M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.78-1.81 (2H, m), 2.07-2.11 (2H, m), 2.80-2.86 (3H, m), 3.27-3.30 (3H, m), 5.39 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=6.6Hz), 7.58 (1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92 (1H, d, J=9.0Hz), 9.86 (1H, brs), 12.24 (1H, brs).

【0137】

実施例 3

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

MeOH (200 mL) 中の 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (0.7 g) の溶液に室温で 37% ホルムアルデヒド (0.18 g)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.19 g) 及び酢酸 (0.36 g) を加え、混合物を一晩攪拌した。炭酸水素ナトリウムを用いてアルカリ性とした後、混合物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去し、残渣をアセトニトリルで洗浄し、析出した結晶を濾過で回収し、標題化合物 (0.32 g) を黄色結晶として得た。

MP: >270°C.

MS(EI): 361(M⁺).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.57-1.60 (2H, m), 1.82-1.88 (2H, m), 2.01-2.06 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.58-2.61 (1H, m), 2.85-2.88 (2H, m), 5.40 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$ and 6.6Hz), 7.91 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.76 (1H, brs), 12.17 (1H, brs).

【0138】

実施例 4

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-(1- α -ブトキシカルボニルピペリジン-3-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

標題化合物をエチル ニペコテート、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例 1 と同じ方法で製造した。
MP: 229°C.

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_3$ の計算値: C, 61.73; H, 5.63; N, 21.97.

実測値: C, 61.56; H, 5.66; N, 21.67.

MS (EI): 447 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.32-1.40 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.69-1.78 (2H, m), 2.69-2.76 (2H, m), 3.16-3.19 (1H, m), 3.92-3.95 (2H, m), 5.42 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$ and 6.6Hz), 7.92 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.87 (1H, brs), 12.21 (1H, brs).

【0139】

実施例 5

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(ピペリジン-3-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

標題化合物を4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-(1- α -ブトキシカルボニルピペリジン-3-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンから実施例 2 と同じ方法で製造した。

MP: 202°C.

C₁₈H₁₇N₇Oの計算値:C, 62.24;H, 4.93;N, 28.23.

実測値:C, 61.97;H, 5.13;N, 27.89.

MS(EI):347(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.42-1.45(1H, m), 1.72-1.88 (3H, m), 2.66-2.84(5H, m), 2.94-3.02(1H, m), 5.38(1H, s), 7.26(1H, s), 7.39(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.91(1H, d, J=9.0Hz), 10.39(1H, brs), 12.17(1H, brs).

【0 1 4 0】

実施例 6

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(1-メチルピペリジン-3-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

標題化合物を4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(ピペリジン-3-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンから実施例3と同じ方法で製造した。

MP:228°C.

MS(EI):361(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.53-1.76(4H, m), 2.21(3H, s), 2.47-2.55(4H, m), 2.93-2.96(1H, m), 5.38(1H, s), 7.27(1H, s), 7.40(1H, d, J=6.6Hz), 7.59(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 10.16(1H, brs), 12.20(1H, brs).

【0 1 4 1】

実施例 7

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-2-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

標題化合物をエチル ピペコリネート、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例1と同じ方法で製造した。

MS(EI):447(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.27 and 1.32(9H, s), 1.42-1.97(6H, m), 3.30-3.33(1H, m), 3.53-3.61(1H, m), 4.47-4.50(1H, m), 5.37 and 5.39(1H, s), 7.26 and 7.29(1H, s), 7.38-7.44(1H, m), 7.54-7.60(1H, m), 7.90-7.93(1H, m), 9.63 and 9.73(1H, brs), 12.16(1H, brs).

【0142】

実施例 8

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(ピペリジン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

標題化合物を 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-2-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンから実施例 2 と同じ方法で製造した。

MS(EI):347(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.27-1.88(6H, m), 3.12-3.16(1H, m), 4.12-4.15(1H, m), 4.48-4.58(1H, m), 5.64 and 5.66(1H, s), 7.22-7.28(1H, m), 7.45-7.52(2H, m), 7.87-7.90(1H, m), 8.26(1H, br), 10.92 and 10.94(1H, brs), 12.35(1H, brs).

【0143】

実施例 9

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-(4-t-ブトキシカルボニルモルホリン-2-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

標題化合物をエチル モルホリン-2-カルボキシレート、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド及び 3-アミノピラゾールから実施例 1 と同じ方法で製造した。

MS(EI):449(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.36 and 1.40(9H, s), 2.95-3.06(2H, m), 3.5

0-3.52(1H, m), 3.75-3.95(3H, m), 4.34-4.40 (1H, m), 5.44 and 5.48(1H, s), 7.26 and 7.30(1H, s), 7.42-7.45(1H, m), 7.57-7.62(1H, m), 7.93-7.96(1H, m), 9.84 and 9.92(1H, brs), 12.23(1H, brs).

【0144】

実施例 10

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(モルホリン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-(4-t-ブトキシカルボニルモルホリン-2-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンから実施例 2 と同じ方法で製造した。

MS(EI):349(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.64-2.95(4H, m), 3.53(1H, br), 3.55-3.57(1H, m), 3.82-3.85(1H, m), 4.41-4.45(1H, m), 5.43 and 5.44(1H, s), 7.24 and 7.28(1H, s), 7.38-7.41(1H, m), 7.56-7.61(1H, m), 7.91-7.94(1H, m), 9.74 and 9.76(1H, brs), 12.19(1H, brs).

【0145】

実施例 11

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(4-メチルモルホリン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(モルホリン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンから実施例 3 と同じ方法で製造した。

MP:143°C.

MS(EI):363(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.21(3H, s), 2.19-2.30(2H, m), 2.60-2.69(2H, m), 3.60-3.62(1H, m), 3.88-3.92(1H, m), 4.48-4.50(1H, m), 5.44(1H, s), 7.28

(1H, s), 7.39(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.80(1H, brs), 12.20(1H, brs).

【0146】

実施例 12

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-(1-t-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をエチル 1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボキシレート、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例1と同じ方法で製造した。

MP:222°C.

MS(EI):445(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.41(9H, s), 2.35-2.39(2H, m), 3.46-3.48(2H, m), 3.90-3.92(2H, m), 5.43(1H, s), 6.06-6.09(1H, m), 7.28(1H, s), 7.45(1H, d, J=6.6Hz), 7.60(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.93(1H, d, J=9.0Hz), 9.94(1H, brs), 12.19(1H, brs).

【0147】

実施例 13

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-(1-t-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンから実施例2と同じ方法で製造した。

MP:180°C.

MS(EI):345(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.26-2.32(2H, m), 2.87-2.90(2H, m), 3.30-3.36(3H, m), 5.42(1H, s), 6.09-6.10(1H, m), 7.30(1H, s), 7.43(1H, d, J=6.6Hz), 7

.60(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.87(1H, brs), 12.18(1H, brs).

【0148】

実施例 14

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンから実施例 3 と同じ方法で製造した。

MP:218°C.

MS(EI):359(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.24(3H, s), 2.35-2.42(2H, m), 2.91-2.93(2H, m), 3.31-3.33(2H, m), 5.42(1H, s), 6.04-6.05(1H, m), 7.27(1H, s), 7.43(1H, d, J=6.6z), 7.59(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.87(1H, brs), 12.17(1H, brs).

【0149】

実施例 15

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-(2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)エチル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

THF (600 mL) 中のエチル 3-アミノプロピオン酸 塩酸塩 (19 g) の溶液に 0°C でトリエチルアミン (44 mL)、ジメチルアミノピリジン (1.5 g) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート (30 g) を加え、混合物を 40°C で 4 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去し、エチル N-Boc-3-アミノプロピオネート (16.7 g) を無色油状物として得た。THF (50 mL) 中のエチル N-Boc-3-アミノプロピオネート (5.0 g) の溶液に 0°C で t-BuOK (2.8 g) 及びヨウ化メチル (4

9 g) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去し、エチル 3-(N-Boc-N-メチルアミノ)プロピオネート (4.3 g) を無色油状物として得た。次いで、標題化合物をエチル 3-(N-Boc-N-メチルアミノ)プロピオネート、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド及び 3-アミノピラゾールから実施例 1 と同じ方法で製造した。

MP: 240°C.

C₂₁H₂₃N₇O₃ の計算値: C, 59.85; H, 5.50; N, 23.26.

実測値: C, 59.69; H, 5.45; N, 23.22.

MS(EI): 421 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.26 and 2.32 (9H, s), 2.62-2.63 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.48-3.55 (2H, m), 5.40 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=6.6Hz), 7.57 (1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92 (1H, d, J=9.0Hz), 10.07 (1H, brs), 12.15 (1H, brs).

【0150】

実施例 16

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(2-(N-メチルアミノ)エチル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-(2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)エチル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンから実施例 2 と同じ方法で製造した。

MP: 174°C.

MS(EI): 321 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 2.50-2.78 (4H, m), 3.31 (3H, br), 5.39 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=6.6Hz), 7.58 (1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.91 (1H, d, J=9.0Hz).

【0151】

実施例 17

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-(2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をエチル 3-アミノプロピオン酸 塩酸塩、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例1と同じ方法で製造した。

MP:231°C.

C₂₀H₂₁N₇O₃の計算値:C, 58.96;H, 5.20;N, 24.06.

実測値:C, 58.81;H, 5.19;N, 23.82.

MS(EI):407(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.33(9H, s), 2.55-2.60(2H, m), 3.23-3.33(2H, m), 5.41(1H, s), 6.81(1H, brs), 7.25(1H, s), 7.44(1H, d, J=6.6Hz), 7.57(1H, d, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.94(1H, brs), 12.14(1H, brs).

【0152】

実施例 18

6-(2-アミノエチル)-4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-(2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンから実施例2と同じ方法で製造した。

MS(EI):307(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.50-2.54(2H, m), 2.88 (2H, t, J=7.3Hz), 3.35(4H, br), 5.40(1H, s), 7.25(1H, s), 7.44(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz).

【0153】

実施例 19

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-

ージヒドロ-6-(2-N,N-ジメチルアミノ)エチル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(2-(N-メチルアミノ)エチル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンから実施例 3 と同じ方法で製造した。

MP:215°C.

MS(EI):335(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.19(6H, s), 2.45-2.62(4H, m), 5.41(1H, s), 7.27(1H, s), 7.43(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 10.04(1H, brs), 12.16(1H, brs).

【0154】

実施例 20

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-((N-tert-ブトシカルボニル-N-メチルアミノ)メチル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をグリシンエチルエステル塩酸塩、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例 15 と同じ方法で製造した。

MP:207°C.

C₂₀H₂₁N₇O₃の計算値:C, 58.96;H, 5.20;N, 24.06.

実測値:C, 58.80;H, 5.12;N, 24.38.

MS(EI):407(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.33 and 1.39(9H, s), 2.81(3H, s), 4.13-4.20(2H, m), 5.42(1H, s), 7.29(1H, s), 7.43(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.94(1H, d, J=9.0Hz), 9.33(1H, brs), 12.15(1H, brs).

【0155】

実施例 21

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-((N-メチルアミノ)メチル)-2H-ピラゾロ[3,4-

b]ピリジン トリフルオロ酢酸塩

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-((N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (0.6 g) を 0℃ でトリフルオロ酢酸 (10 mL) に加え、混合物を 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をエタノールにより結晶化し、析出した結晶を濾過で回収し、標題化合物 (0.1 g) を黄色結晶として得た。

MP: 174°C.

MS(EI): 307(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.10(3H, s), 4.51-4.68(2H, m), 7.24(1H, d, J=6.6Hz), 7.45(1H, s), 7.52(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.89(1H, d, J=9.0Hz), 8.08-8.20(2H, br), 10.81(1H, brs), 12.41(1H, brs).

【0156】

実施例 22

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(4-(N-メチルアミノ)シクロヘキシル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

標題化合物をエチル 4-アミノシクロヘキサンカルボキシレート、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド及び 3-アミノピラゾールから実施例 15、続いて実施例 2 と同様に製造した。

MS(EI): 375(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.32-1.35(2H, m), 1.81-2.12(6H, m), 2.57(3H, s), 2.65-2.69(1H, m), 2.81-2.85(1H, m), 5.39(1H, s), 7.28(1H, s), 7.41(1H, d, J=6.6Hz), 7.59(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 8.54(1H, br), 9.79(1H, brs), 12.22(1H, brs).

【0157】

実施例 23

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(4-(N, N-ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2H-

ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

標題化合物を 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(4-(N-メチルアミノ)シクロヘキシル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンから実施例 3 と同じ方法で製造した。

MP: 241°C.

MS(EI): 389(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.15-2.02(9H, m), 2.15 and 2.21(6H, s), 2.62-2.76(1H, m), 5.38 and 5.43(1H, s), 7.26(1H, s), 7.38-7.44(1H, m), 7.56-7.62(1H, m), 7.90-7.96(1H, m), 9.74(1H, brs), 12.18(1H, brs).

【0158】

実施例 24

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(1-フェニルピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

CH₂Cl₂ (500 mL) 中のエチル イソニペコテート (8.9 g) の溶液に室温でトリフェニルビスマス (25 g) 及び酢酸銅 (II) (10.3 g) を加え、混合物を一晩攪拌した。濾過後、混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン-酢酸エチル (10:1)) で精製し、エチル 1-フェニルピペリジン-4-カルボキシレート (8.6 g) を無色結晶として得た。THF (200 mL) 中のアセトニトリル (1.9 g) の溶液に n-BuLi (41 mmol) を -78°C で加えた。更に、エチル 1-フェニルピペリジン-4-カルボキシレート (8.6 g) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。塩酸を用いて酸性とした後、混合物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン-酢酸エチル (10:1)) で精製し、1-(1-フェニルピペリジン-4-イル)-2-シアノエタン-1-オン (2.0 g) を無色結晶として得た。アセトニトリル (10 mL) 中の 2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド (0.3 g)、3-アミノピラゾール (0.2 g) 及び 1-(1-フェニルピペリジン-4-イル)-2-シアノエタン-1-

オン (0.5 g) の溶液を一晩加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、析出した結晶を濾過で回収し、標題化合物 (0.6 g) を無色結晶として得た。

MS(FAB): 424 ($M^+ + 1$).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.73-1.76 (2H, m), 2.14-2.18 (2H, m), 2.62-2.66 (2H, m), 2.81-2.84 (1H, m), 3.80-3.84 (2H, m), 5.41 (1H, s), 6.75 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.2Hz), 6.94-6.96 (2H, m), 7.18-7.27 (3H, m), 7.42 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J=9.0$ Hz and 6.6Hz), 7.92 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 9.81 (1H, brs), 12.17 (1H, brs).

【0159】

実施例 25

6-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

THF (100 mL) 中のエチル イソニペコテート (8.0 g) の溶液に 0℃でトリエチルアミン (5.7 g)、ジメチルアミノピリジン (0.6 g) 及びアセチルクロリド (4.4 g) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去し、エチル 1-アセチルピペリジン-4-カルボキシレート (10 g) を無色油状物として得た。THF (300 mL) 中のアセトニトリル (2.5 g) の溶液に -78℃で $n\text{-BuLi}$ (57 mmol) を加えた。更に、エチル 1-アセチルピペリジン-4-カルボキシレート (10 g) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。塩酸を用いて酸性とした後、混合物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン-酢酸エチル (10:1)) で精製し、1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-2-シアノエタン-1-オン (7.5 g) を無色油状物として得た。アセトニトリル (10 mL) 中の 2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド (0.3 g)、3-アミノピラゾール (0.17 g) 及び 1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-2-シアノエタン-1-オン (0.4 g) の溶液を一晩加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、析出した結晶を濾過で回収し、標題化合物 (0.49 g) を黄色結晶として得た。

MP:248°C.

MS(FAB):340(M⁺+1).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.62-1.64(2H, m), 1.82-1.84(1H, m), 2.00-2.02(4H, m), 2.49-2.50(1H, m), 2.94-3.07(2H, m), 3.89-3.92(1H, m), 4.48-4.51(1H, m), 5.40(1H, s), 7.27(1H, s), 7.42(1H, d, J=6.6Hz), 7.59(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.81(1H, brs), 12.18(1H, brs).

【0160】

実施例 26

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をベンゾイルクロリド、エチル イソニペコテート、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例25と同じ方法で製造した。

MP:228°C.

MS(FAB):452(M⁺+1).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.59-1.76(2H, m), 2.04-2.08 (2H, m), 2.76-2.80(1H, m), 3.01-3.09(2H, m), 3.58-3.60(1H, m), 4.60-4.63(1H, m), 5.41(1H, s), 7.28(1H, s), 7.43-7.46(6H, m), 7.56-7.59(1H, m), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.90(1H, brs), 12.21(1H, brs).

【0161】

実施例 27

6-(1-アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をアセチルクロリド、エチル 1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボキシレート、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例25と同じ方法で製造した。

MP:237°C.

MS(EI):387(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.00 and 2.04(3H, s), 2.46-2.49(2H, m), 3.55-3.58(2H, m), 4.00-4.06(2H, m), 5.44(1H, s), 6.10(1H, s), 7.29(1H, s), 7.45(1H, d, J=6.6Hz), 7.59(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.93(1H, d, J=9.0Hz), 9.94(1H, brs), 12.17(1H, brs).

【0162】

実施例 28

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1-(エトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をエチル クロロホルメート、エチル イソニペコテート、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例 25 と同じ方法で製造した。

MS(EI):419(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.19(3H, t, J=7.3Hz), 1.61-1.63(2H, m), 1.90-1.94(2H, m), 2.84-2.88(3H, m), 4.02-4.07(4H, m), 5.40(1H, s), 7.26(1H, s), 7.41(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.80(1H, brs), 12.17(1H, brs).

【0163】

実施例 29

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1-メタンシルホニルピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をメタンシルホニルクロリド、エチル イソニペコテート、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例 25 と同じ方法で製造した。

MP:243°C.

MS(EI):425(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.73-1.76(2H, m), 2.04-2.08(2H, m), 2.74-2.

78(3H, m), 2.88(3H, s), 3.66-3.69(2H, m), 5.41(1H, s), 7.27(1H, s), 7.42(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.93(1H, d, J=9.0Hz), 9.84(1H, br s), 12.20(1H, brs).

【0164】

実施例 30

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を 1-クロロ-N,N-ジメチルホルムアミド、エチル イソニペコテート、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド及び 3-アミノピラゾールから実施例 25 と同じ方法で製造した。

MS(EI):418(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.61-1.63(2H, m), 2.00-2.06(2H, m), 2.65-2.67(2H, m), 2.75(6H, s), 2.81-2.85(1H, m), 3.64-3.67(2H, m), 5.40(1H, s), 7.27(1H, s), 7.41(1H, d, J=6.6Hz), 7.59 (1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.86(1H, brs), 12.18(1H, brs).

【0165】

実施例 31

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1-グアニルピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

MeOH (30 mL) 中の 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (1.5 g) の溶液に室温でジイソプロピルエチルアミン (4.2 g) 及び 1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩 (0.96 g) を加え、混合物を一晩攪拌した。析出した結晶を濾過で回収し、標題化合物 (1.0 g) を黄色結晶として得た。

MP:>270°C.

MS(EI):389(M⁺).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.53-1.56 (2H, m), 1.86-1.91 (2H, m), 2.47-2.50 (2H, m), 2.71-2.77 (1H, m), 3.00-3.03 (2H, m), 3.32-3.36 (3H, br), 5.39 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$ and 6.6Hz), 7.91 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.79 (1H, brs), 12.21 (1H, brs).

【0166】

実施例 32

6-(1-アセチルピペリジン-3-イル)-4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をアセチルクロリド、エチル ニペコテート、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例 25 と同じ方法で製造した。

MP: 219°C.

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2$ の計算値: C, 61.69; H, 4.92; N, 25.18.

実測値: C, 61.36; H, 4.90; N, 25.12.

MS(EI): 389 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.25-1.49 (1H, m), 1.74-1.78 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.01-2.04 (1H, m), 2.49-2.98 (3H, m), 3.78-3.81 (1H, m), 4.37-4.40 (1H, m), 5.29 and 5.42 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.41-7.48 (1H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.92-7.95 (1H, m), 9.90 (1H, brs), 12.21 (1H, brs).

【0167】

実施例 33

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン及びアセトアルデヒドから実施例 3 と同じ方法で製造した。

。

MP:231°C.

MS(EI):375(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.99(3H, t, J=7.3Hz), 1.60-1.63(2H, m), 1.85-1.88(2H, m), 2.00-2.04(2H, m), 2.31-2.34(2H, m), 2.64-2.66(1H, m), 2.97-3.00(2H, m), 5.39(1H, s), 7.26(1H, s), 7.40(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.75(1H, brs), 12.18(1H, brs).

【0168】

実施例 34

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1-プロピルピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン及びプロピオンアルデヒドから実施例 3 と同じ方法で製造した。

MP:246°C.

C₂₁H₂₃N₇O の計算値:C, 64.76;H, 5.95;N, 25.18.

実測値:C, 64.23;H, 5.87;N, 24.86.

MS(EI):389(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.40-1.45(2H, m), 1.59-1.62(2H, m), 1.82-1.86(2H, m), 2.00-2.05(2H, m), 2.21(2H, t, J=7.3Hz), 2.62-2.65(1H, m), 2.94-2.97(2H, m), 5.39(1H, s), 7.26(1H, s), 7.40(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.91(1H, d, J=9.0Hz), 9.77(1H, brs), 12.18(1H, brs).

【0169】

実施例 35

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン及びアセトンから実施例 3 と同じ方法で製造した。

MP: 260°C.

MS(EI): 389(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.22(6H, d, J=7.3Hz), 1.82-3.42(10H, m), 5.40(1H, s), 7.27(1H, s), 7.42(1H, d, J=6.6Hz), 7.59(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.66(1H, brs), 12.22(1H, brs).

【0170】

実施例 36

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-6-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

標題化合物をエチル イソニペコテート、2-ブロモ-3-シアノベンズアルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例 1 と同じ方法で製造した。

MP: >270°C.

C₂₄H₂₅BrN₆O₂の計算値: C, 56.59; H, 4.95; N, 16.50.

実測値: C, 56.47; H, 4.87; N, 16.52.

MS(EI): 509(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.41(9H, s), 1.59-1.66(2H, m), 1.85-1.90(2H, m), 2.65-2.82(3H, m), 4.05-4.07(2H, m), 5.47(1H, s), 7.33(1H, s), 7.56-7.60(2H, m), 7.84(1H, d, J=7.3Hz), 9.81(1H, brs), 12.26(1H, brs).

【0171】

実施例 37

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

標題化合物を 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-6-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンから実施例 2 と同じ方法で製造した。

MP:>270°C.

MS(EI):409(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.53-1.56(2H, m), 1.83-1.87(2H, m), 2.46-2.50(3H, m), 2.71-2.74(1H, m), 3.00-3.04(1H, m), 5.45(1H, s), 7.32(1H, s), 7.56-7.58(2H, m), 7.81(1H, d, J=7.3Hz), 9.74(1H, brs), 12.26(1H, brs).

【0172】

実施例 38

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンから実施例3と同じ方法で製造した。

MP:>270°C.

MS(EI):423(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.65-1.71(2H, m), 2.02-2.08(3H, m), 2.29(3H, s), 2.48-2.52(1H, m), 1.66-1.69(1H, m), 2.95-2.98(2H, m), 5.50(1H, s), 7.34(1H, s), 7.55-7.57(2H, m), 7.83(1H, d, J=7.3Hz), 9.83(1H, brs), 12.32(1H, brs)

【0173】

実施例 39

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-6-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-3-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をエチル ニペコテート、2-ブロモ-3-シアノベンズアルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例1と同じ方法で製造した。

MP:238°C.

C₂₄H₂₅BrN₆O₂の計算値:C, 56.56;H, 4.95;N, 16.50.

実測値:C, 56.49;H, 4.85;N, 16.50.

MS(EI):509(M⁺).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.37 and 1.39 (9H, s), 1.68-2.06 (4H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.30-3.32 (1H, m), 3.94-3.97 (2H, m), 5.47 and 5.49 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.58-7.61 (2H, m), 7.82-7.86 (1H, m), 9.89 (1H, brs), 12.31 (1H, brs).

【0174】

実施例 40

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(ピペリジン-3-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン トリフル
オロ酢酸塩

標題化合物を 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-6-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-3-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンから実施例 21 と同じ方法で製造した。

MP: 225°C.

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrN}_6\text{CF}_3\text{COOH}$ の計算値: C, 48.20; H, 3.47; N, 16.06.

実測値: C, 47.98; H, 3.52; N, 15.97.

MS(EI): 409 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.68-1.98 (4H, m), 2.65-2.68 (1H, m), 3.21-3.33 (4H, m), 5.50 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.55-7.66 (2H, m), 7.84-7.87 (1H, m), 8.54 (1H, br), 8.96 (1H, br), 9.96 (1H, brs), 12.36 (1H, br).

【0175】

実施例 41

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1-メチルピペリジン-3-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(ピペリジン-3-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン トリフルオロ酢酸塩から実施例 3 と同じ方法で製造した。

MP: 174°C.

MS(EI): 423 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.54-1.78 (4H, m), 2.18-2.20 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.55-2.58 (2H, m), 2.94-2.96 (1H, m), 3.31-3.34 (1H, m), 5.47 (1H, s), 7.33

(1H, s), 7.57-7.58(2H, m), 7.84(1H, d, J=7.3Hz), 10.06(1H, brs), 12.29(1H, brs).

【0176】

実施例 4 2

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-6-(1-t-ブトキシカルボニル
ピペリジン-2-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3
,4-b]ピリジン

標題化合物をエチル ピペコリネート、2-ブロモ-3-シアノベンズアルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例 1 と同じ方法で製造した。

MS(EI):509(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.35(9H, s), 1.34-1.90(6H, m), 3.48-3.52(2H, m), 4.42-4.48(1H, m), 5.43 and 5.46(1H, s), 7.36-7.39(1H, m), 7.53-7.57(2H, m), 7.80-7.83(1H, m), 9.68 and 9.82(1H, brs), 12.26(1H, brs).

【0177】

実施例 4 3

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6
-(ピペリジン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン トリフル
オロ酢酸塩

標題化合物を 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-6-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-2-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンから実施例 2 1 と同じ方法で製造した。

MP:232°C.

MS(EI):409(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.27-1.98(5H, m), 2.47-2.51(2H, m), 3.12-3.18(1H, m), 4.7-4.10(1H, m), 4.50-4.57(1H, m), 7.40-7.63(3H, m), 7.79-7.82(2H, m), 8.06(1H, br), 10.93(1H, brs), 12.41(1H, brs).

【0178】

実施例 4 4

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-6-(4-t-ブトキシカルボニル

モルホリン-2-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をエチル モルホリン-2-カルボキシレート、2-ブロモ-3-シアノベンズアルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例1と同じ方法で製造した。

MP:219°C.

MS(EI):511(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.40(9H, s), 2.97-3.10(2H, m), 3.47-3.53(1H, m), 3.77-3.94(3H, m), 4.37-4.39(1H, m), 5.52 and 5.54(1H, s), 7.34-7.36(1H, m), 7.58-7.65(2H, m), 7.94-7.96(1H, m), 9.87 and 9.92(1H, brs), 12.33(1H, brs).

【0179】

実施例 45

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(モルホリン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン トリフルオロ酢酸塩

標題化合物を4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-6-(4-t-ブトキシカルボニルモルホリン-2-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンから実施例21と同じ方法で製造した。

MP:236°C.

MS(EI):411(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.02-3.05(1H, m), 3.24-3.33(3H, m), 3.80-3.84(1H, m), 4.08-4.11(1H, m), 4.82-4.85(1H, m), 5.55(1H, s), 7.36(1H, s), 7.55-7.62(2H, m), 7.84-7.87(1H, m), 9.14(2H, br), 10.04-10.09(1H, brs), 12.40(1H, brs).

【0180】

実施例 46

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(4-メチルモルホリン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(モルホリン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン トリフルオロ酢酸塩から実施例 3 と同じ方法で製造した。

MP:180°C.

MS(EI):425(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.18-2.20(1H, m), 2.20 and 2.21 (3H, s), 2.26-2.29(1H, m), 2.58-2.62(1H, m), 2.75-2.78(1H, m), 3.58-3.62(1H, m), 3.88-3.91(1H, m), 4.48-4.50(1H, m), 5.51(1H, s), 7.35(1H, s), 7.56-7.61(2H, m), 7.84-7.86(1H, m), 9.81 and 9.84(1H, brs), 12.31(1H, brs).

【0181】

実施例 47

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をエチル 1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボキシレート、2-ブロモ-3-シアノベンズアルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例 1、続いて実施例 2 と同様に製造した。

MP:226°C.

MS(EI):407(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.36-2.40(2H, m), 2.95-2.98(2H, m), 3.56-3.60(3H, m), 5.51(1H, s), 6.15(1H, s), 7.34(1H, s), 7.56-7.60(2H, m), 7.84(1H, d, J=7.3Hz), 9.93(1H, brs), 12.32(1H, brs).

【0182】

実施例 48

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2H-

ーピラゾロ[3, 4-b]ピリジンから実施例3と同じ方法で製造した。

MP:233°C.

MS(EI):421(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.31(3H, s), 2.56-2.67(4H, m), 3.00-3.03(2H, m), 5.50(1H, s), 6.10(1H, s), 7.34(1H, s), 7.58-7.60(2H, m), 7.83(1H, d, J=7.3Hz), 9.91(1H, brs), 12.29(1H, brs).

【0183】

実施例49

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-6-((N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をグリシンエチルエステル塩酸塩、2-ブロモ-3-シアノベンズアルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例15と同じ方法で製造した。

MS(EI):469(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.39(9H, s), 2.85(3H, s), 4.15-4.18(2H, m), 5.49(1H, s), 7.37(1H, s), 7.56-7.57(2H, m), 7.83(1H, d, J=7.3Hz), 9.78-9.93(1H, br), 12.31(1H, brs).

【0184】

実施例50

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-((N-メチルアミノ)メチル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン ト
リフルオロ酢酸塩

標題化合物を4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-6-((N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンから実施例21と同じ方法で製造した。

MP:258°C.

MS(EI):369(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.10(3H, s), 4.46-4.66(2H, m), 5.50(1H, s),

7.47-7.48(2H, m), 7.65(1H, s), 7.80-7.81(2H, m), 8.09(1H, br), 10.81(1H, brs), 12.38(1H, brs).

【0185】

実施例 51

6-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をアセチルクロリド、エチル イソニペコテート、2-ブロモ-3-シアノベンズアルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例25と同じ方法で製造した。

MP:>280°C.

MS(EI):451(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.63-1.82(3H, m), 1.98-2.00 (1H, m), 2.00(3H, s), 2.49-2.51(1H, m), 2.94-3.10(2H, m), 3.89-3.91(1H, m), 4.48-4.50(1H, m), 5.47(1H, s), 7.34(1H, s), 7.56-7.58(2H, m), 7.84(1H, d, J=7.3Hz), 9.81(1H, brs), 12.27(1H, brs).

【0186】

実施例 52

6-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をベンゾイルクロリド、エチル イソニペコテート、2-ブロモ-3-シアノベンズアルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例25と同じ方法で製造した。

MP:>280°C.

MS(FAB):514(M⁺+1).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.64-2.04(4H, m), 2.76-2.80(1H, m), 3.05-3.10(2H, m), 3.60-3.63(1H, m), 4.62-4.65(1H, m), 5.48(1H, s), 7.34-7.58(8H, m), 7.84(1H, d, J=7.3Hz), 9.90(1H, brs), 12.31(1H, brs).

【0187】

実施例 53

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をメタンスルホニルクロリド、エチル イソニペコテート、2-ブロモ-3-シアノベンズアルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例 25 と同じ方法で製造した。

MP:>280°C.

MS(EI):487(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.75-2.07(4H, m), 2.76-2.79(2H, m), 2.89(3H, s), 3.66-3.69(2H, m), 5.48(1H, s), 7.34(1H, s), 7.56-7.58(2H, m), 7.84(1H, d, J=7.3Hz), 9.84(1H, brs), 12.30(1H, brs).

【0188】

実施例 54

6-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をエチル イソニペコテート、2-クロロベンズアルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例 1 と同じ方法で製造した。

MP:>280°C.

C₂₃H₂₆ClN₅O₂の計算値:C, 62.79;H, 5.96;N, 15.92.

実測値:C, 62.81;H, 5.87;N, 16.01.

MS(EI):439(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.41(9H, s), 1.58-1.67(2H, m), 1.86-1.91(2H, m), 2.84-2.90(3H, m), 4.06-4.09(2H, m), 5.35(1H, s), 7.21-7.33(4H, m), 7.42(1H, d, J=7.3Hz), 9.69(1H, brs), 12.18(1H, brs).

【0189】

実施例 55

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を 6-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンから実施例 2 と同じ方法で製造した。

MP:221°C.

MS(EI):339(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.84-1.92(2H, m), 2.10-2.16(2H, m), 2.96-3.00(3H, m), 3.30-3.40(2H, m), 5.36(1H, s), 7.22-7.33(4H, m), 7.42(1H, d, J=7.2Hz), 8.56(1H, br), 9.76(1H, brs), 12.26(1H, brs).

【0190】

実施例 56

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を 4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン トリフルオロ酢酸塩から実施例 3 と同じ方法で製造した。

MP:>270°C.

C₁₉H₂₀ClN₅の計算値:C, 64.49;H, 5.70;N, 19.79.

実測値:C, 64.71;H, 5.68;N, 19.59.

MS(EI):353(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.56-1.65(2H, m), 1.84-1.90(2H, m), 2.02-2.06(2H, m), 2.16(3H, s), 2.60-2.65(1H, m), 2.85-2.88(2H, m), 5.34(1H, s), 7.21-7.33(4H, m), 7.41(1H, d, J=7.3Hz), 9.63(1H, brs), 12.17(1H, brs).

【0191】

実施例 57

2-アセチル-6-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ピリジン (1.2 mL) 中の 4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (1.0 g) の溶液に室温で無水酢酸 (0.42 mL) を加え、混合物を 2 時間攪拌した。混合物を減圧留去し、残渣をメタノールで洗浄し、析出した結晶を濾過で回収し、標題化合物 (0.6 g) を無色結晶として得た。

MS(EI): 423(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.58-1.70(2H, m), 1.91-1.96(1H, m), 1.99-2.00(1H, m), 2.02(3H, s), 2.51(3H, s), 2.55-2.58(1H, m), 3.11-3.18(2H, m), 3.91-3.94(1H, m), 4.49-4.52(1H, m), 5.37(1H, s), 7.32-7.37(3H, m), 7.48(1H, d, J=7.3Hz), 7.84(1H, s), 10.24(1H, brs).

【0192】

実施例 58

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(2-オキソシクロヘキサン-1-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

トルエン (200 mL) 中のエチル 2-シクロヘキサノンカルボキシレート (25 g) の溶液に室温でエチレングリコール (10.1 g) 及び p-トルエンスルホン酸 (2.8 g) を加え、混合物をディーンスターク装置を用いて 5 時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン-酢酸エチル (10:1)) で精製し、エチル 1,4-ジオキサースピロ[4,5]デカン-6-カルボキシレート (31 g) を無色油状物として得た。THF (700 mL) 中のアセトニトリル (7.2 g) の溶液に -78℃ で n-BuLi (160 mmol) を加えた。更に、エチル 1,4-ジオキサースピロ[4,5]デカン-6-カルボキシレート (31 g) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。塩酸を用いて酸性とした後、混合物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン-酢酸エチル (10:1)) で精製し、1-シアノ-2-(1,4-ジオキサースピロ[4,5]デカン-6-イル)エタン-2-オン (14.5 g) を無色油状物として得た。アセトニトリル (10 mL)

L) 中の 2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド (0.8 g)、3-アミノピラゾール (0.5 g) 及び 1-シアノ-2-(1, 4-ジオキサースピロ[4, 5]デカン-6-イル) エタン-2-オン (1.2 g) の溶液を一晩加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、析出した結晶を濾過で回収し、4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(1, 4-ジオキサースピロ[4, 5]デカン-6-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (1.3 g) を無色結晶として得た。

メタノール (30 mL) 中の 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(1, 4-ジオキサースピロ[4, 5]デカン-6-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (1.0 g) の溶液に 4N HCl ジオキサン溶液 (6.0 mL) を室温に加え、混合物を 60℃で 2 時間加熱した。炭酸水素ナトリウムを用いてアルカリ性とした後、混合物をクロロホルムで抽出した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)) で精製し、標題化合物 (20 mg) を無色結晶として得た。

MP: >270°C.

MS(EI): 360 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.74-1.80 (5H, m), 2.60-2.65 (3H, m), 3.31-3.35 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.92 (1H, d, J=6.6Hz), 7.39 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.84 (1H, d, J=9.0Hz), 9.33 (1H, brs), 12.15 (1H, brs).

【0193】

実施例 59

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(4-オキソシクロヘキサン-1-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

標題化合物をエチル 4-シクロヘキサノンカルボキシレート、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド及び 3-アミノピラゾールから実施例 58 と同じ方法で製造した。

MS(FAB): 361 (M⁺+1).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.96-2.12(3H, m), 2.22-2.30(3H, m), 2.48-2.51(1H, m), 3.27-3.31(2H, m), 5.42(1H, s), 7.26(1H, s), 7.38-7.46(1H, m), 7.57-7.61(1H, m), 7.88-7.95 (1H, m), 9.76(1H, brs), 12.16(1H, br).

【0194】

実施例 60

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(2-オキソシクロペンタン-1-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

標題化合物をエチル 2-シクロペンタノンカルボキシレート、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例 58と同じ方法で製造した。

MS(FAB):347(M^++1).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.60-1.63(2H, m), 1.86-2.05(2H, m), 2.31-2.34(2H, m), 3.43-3.46(1H, m), 5.47(1H, s), 7.25 and 7.30(1H, s), 7.39-7.46(1H, m), 7.56-7.60(1H, m), 7.91-7.94(1H, m), 9.90(1H, brs), 12.20(1H, brs).

【0195】

実施例 61

6-アセチルメチル-4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

標題化合物をエチル アセトアセテート、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例 58と同じ方法で製造した。

MP:200°C.

MS(FAB):321(M^++1).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.22(3H, s), 3.63-3.66(2H, m), 5.48(1H, s), 7.30(1H, s), 7.47(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.61(1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$ and 6.6Hz), 7.94(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 10.00(1H, brs), 12.21(1H, brs).

【0196】

実施例 62

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(2-オキソシクロヘキサン-1-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をエチル 2-シクロヘキサノンカルボキシレート、2-ブロモ-3-シアノベンズアルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例 58 と同じ方法で製造した。

MP:273°C.

MS(EI):422(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.72-1.81(5H, m), 2.59-2.65(3H, m), 3.30-3.32(1H, m), 5.91(1H, s), 7.05(1H, d, J=7.3Hz), 7.40-7.43(2H, m), 7.52(1H, s), 7.74(1H, d, J=7.3Hz), 9.33(1H, brs), 12.24(1H, brs).

【0197】

実施例 63

6-アセチルメチル-4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をエチル アセトアセテート、2-ブロモ-3-シアノベンズアルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例 58 と同じ方法で製造した。

MP:230°C.

MS(EI):382(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.23(3H, s), 3.60-3.67(2H, m), 5.50(1H, s), 7.39(1H, s), 7.60(1H, dd, J=7.3Hz and 7.2Hz), 7.70(1H, d, J=7.3Hz), 7.83(1H, d, J=7.3Hz), 9.97(1H, brs), 12.29(1H, brs).

【0198】

実施例 64

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 塩酸塩

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (2.0 g) を 0°C で 4N-HCl ジオキサン溶液 (20 mL) に加え、

混合物を 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をエタノールで洗浄し、析出した結晶を濾過で回収し、標題化合物 (1.2 g) を黄色結晶として得た。

MS(EI): 339(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.83-1.90(2H, m), 2.07-2.15(2H, m), 2.94-2.97(3H, m), 3.34-3.37(2H, m), 5.36(1H, s), 7.22-7.33(4H, m), 7.42(1H, d, J=7.3Hz), 8.41(1H, br), 9.17(1H, br), 9.77(1H, brs), 12.27(1H, brs).

【0199】

実施例 65

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 塩酸塩

標題化合物を 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンから実施例 64 と同じ方法で製造した。

MP: >270°C.

C₁₈H₁₇N₇OHC1 の計算値: C, 56.09; H, 5.20; N, 24.10.

実測値: C, 55.80; H, 5.00; N, 23.80.

MS(EI): 347(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.82-1.85(2H, m), 2.14-2.20(2H, m), 2.93-2.99(3H, m), 3.34-3.36(2H, m), 5.40(1H, s), 7.27(1H, s), 7.43(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 8.44(1H, br), 9.21(1H, br), 9.87(1H, brs), 12.25(1H, brs).

【0200】

実施例 66

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 塩酸塩

標題化合物を 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-6-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H

ーピラゾロ[3, 4-b]ピリジンから実施例64と同じ方法で製造した。

MP:>270°C.

MS(EI):409(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.84-1.92(2H, m), 2.07-2.10(2H, m), 2.92-2.98(5H, m), 5.48(1H, s), 7.34(1H, s), 7.57-7.59(2H, m), 7.84(1H, dd, J=7.3Hz and 7.2Hz), 8.30(1H, br), 9.04(1H, br), 9.90(1H, brs), 12.35(1H, br).

【0201】

実施例67

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-6-(1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-2-イル)-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をエチル 1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボキシレート、2-ブロモ-3-シアノベンズアルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例1と同じ方法で製造した。

MS(EI):495(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.47(9H, s), 1.82-1.97(4H, m), 2.31(1H, m), 3.50(1H, m), 4.53(1H, m), 5.47(1H, s), 7.51-7.91(4H, m), 9.83(1H, m), 12.26(1H, s).

【0202】

実施例68

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-6-(ピロリジン-2-イル)-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-6-(1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-2-イル)-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンから実施例2と同じ方法で製造した。

MP:>240°C.

MS(EI):395(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.39-1.55(1H, m), 1.97(2H, m), 2.30(1H, m), 3.32(2H, m), 4.10-4.28(1H, m), 5.41(1H, s), 6.52(1H, s), 7.34-7.47(2H, m), 7.

70(1H, dd, J=8.3Hz and 9.0Hz), 11.89(1H, brs).

【0203】

実施例 69

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-(1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-2-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

標題化合物をエチル 1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボキシレート、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例1と同じ方法で製造した。

MS(EI):433(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.40(9H, s), 1.78-1.89(4H, m), 2.11-2.31(1H, m), 3.72(1H, m), 4.53(1H, m), 5.40(1H, s), 7.26(1H, s), 7.30-7.40(1H, m), 7.58(1H, dd, J=6.4Hz and 9.6Hz), 7.91(1H, d, J=9.6Hz), 9.86(1H, s), 12.16(1H, s)

【0204】

実施例 70

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(ピロリジン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

標題化合物を4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-(1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-2-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンから実施例2と同じ方法で製造した。

MP:>240°C.

MS(EI):333(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.41-1.46(1H, m), 1.97-2.14(4H, m), 3.72(1H, m), 4.11-4.32(1H, m), 5.52(1H, s), 7.00(1H, s), 7.26(1H, s), 7.30-7.42(1H, m), 7.58(1H, dd, J=6.4Hz and 9.6Hz), 7.91(1H, d, J=9.3Hz), 11.87(1H, s).

【0205】

実施例 7 1

6-(1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-イル)-4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をエチル 1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボキシレート、2-クロロベンズアルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例 1 と同じ方法で製造した。

MS(EI):425(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.36(9H, s), 1.86(4H, m), 2.32(1H, m), 3.54(1H, m), 4.57(1H, m), 5.38(1H, s), 7.23-7.27(4H, m), 7.42(1H, d, J=7.6Hz), 9.68(1H, s), 12.17(1H, s).

【0206】

実施例 7 2

6-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(2,3-(メチレンジオキシ)フェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をエチル 1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボキシレート、2,3-(メチレンジオキシ)ベンズアルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例 1 と同じ方法で製造した。

MS(EI):449(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.39(1H, m), 1.97-2.13(2H, m), 2.00(2H, m), 2.78-3.15(2H, m), 3.31(1H, m), 3.96(2H, s), 5.03(1H, d, J=9.5Hz), 6.00-6.02(1H, m), 6.64(1H, d, J=2.9Hz), 6.78(1H, d, J=1.7Hz), 7.29(1H, s), 9.46(1H, s), 12.18(1H, s).

【0207】

実施例 7 3

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(2,3-(メチレンジオキシ)フェニル)-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を 6-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5

ーシアノー4, 7-ジヒドロ-4-(2, 3-(メチレンジオキシ)フェニル)
ー2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンから実施例2と同じ方法で製造した。

MS(EI):390(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.27-1.88(5H, m), 2.49-2.96 (5H, m), 5.02(1H, s), 6.00-6.02(2H, m), 6.66(1H, m), 6.76(2H, m), 7.27(1H, s), 9.98(1H, s), 12.14(1H, s).

【0208】

実施例74

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-カルボン酸フェニルアミド

標題化合物をN-フェニルオキサミド酸 (phenyloxalamic acid) エチルエステル、2-クロロベンズアルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例1と同じ方法で製造した。

MS(EI):375(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 5.50(1H, s), 7.13(1H, dd, J=7.1Hz and 7.6Hz), 7.25-7.46(7H, m), 7.66(2H, dd, J=8.3Hz), 10.4(1H, s), 10.76(1H, s), 12.3(1H, s).

【0209】

実施例75

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-カルボン酸 フェニルアミド

標題化合物をN-フェニルオキサミド酸 (phenyloxalamic acid) エチルエステル、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例1と同じ方法で製造した。

MS(EI):383(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 5.59(1H, s), 7.11-7.15 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.6Hz), 7.33-7.36(3H, m), 7.51(1H, d, J=6.6Hz), 7.63-7.68(3H, m), 7.96(1H, d, J=9.0Hz), 10.52(1H, s), 10.76(1H, s), 12.3(1H, s).

【0210】

実施例76

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-[4-(ナフタレン-1-イル)ピペラジン-1-イル]メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 三塩酸塩

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-6-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンをエチル *t*-ブチルジメチルシリルオキシアセテート、2-クロロベンズアルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例1と同じ方法で製造した。テトラヒドロフラン(200 mL)中の4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-6-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(20 g)の溶液に1.0 Mのフッ化テトラブチルアンモニウムのTHF溶液(49.9 mL)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(800 mL)を加え、得られた混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルから結晶化し、4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-6-ヒドロキシメチル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(12.7 g)を白色固体として得た。塩化メチレン(340 mL)中の4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-6-ヒドロキシメチル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(12.7 g)及び四臭化炭素(15.4 g)の溶液に塩化メチレン(100 mL)中のトリフェニルホスフィン(12.2 g)を氷冷下で加え、混合物を室温で13時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ヘキサン-酢酸エチル(1:1))により精製し、4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-6-ブロモメチル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(3.84 g)を淡黄色固体として得た。DMF(10 mL)中の水素化ナトリウム(60 mg)の懸濁液に1-(ナフタレン-1-イル)ピペラジン(334 mg)を加え、混合物を氷冷下で30分攪拌した。この反応混合物に4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-6-ブロモメチル-4,7-ジヒ

ドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (500 mg) の溶液を氷冷下に加え、混合物を氷冷下で6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル-メタノール (1:1)) で精製した。得られた油状物を塩化水素-メタノールで処理し、標題化合物 (370 mg) を白色結晶として得た。

MP: 203-205°C (分解)

MS(EI): 481 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.31-3.70 (8H, m), 4.33 (2H, m), 4.85 (3H, m), 5.54 (1H, s), 7.19 (1H, d, J=7.3Hz), 7.29-7.54 (8H, m), 7.67 (1H, d, J=8.1Hz), 7.92 (1H, d, J=7.1Hz), 8.15 (1H, d, J=7.3Hz), 10.35 (1H, s), 11.28 (1H, brs).

【0211】

実施例 77

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)メチル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン
二塩酸塩

標題化合物を 4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-6-ブロモメチル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン及びN-メチルホモピペラジンから実施例 76 と同じ方法で製造した。

MP: 204-206°C (分解)

MS(EI): 382 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.22 (2H, m), 2.78 (3H, s), 3.24-4.11 (12H, m), 5.48 (1H, s), 7.14-7.35 (4H, m), 7.45 (1H, d, J=8.0Hz), 10.17 (1H, brs), 11.51 (1H, brs).

【0212】

実施例 78

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン 三

塩酸塩

標題化合物を 4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-6-ブロモメチル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン及び1-フェニルピペラジンから実施例76と同じ方法で製造した。

MP:217-220°C (分解)

MS(EI):430(M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.20-4.00(9H, m), 4.27(2H, m), 5.51(1H, s), 6.86(1H, t, J=7.1Hz), 7.01(2H, d, J=8.0Hz), 7.24-7.39(6H, m), 7.45(1H, d, J=9.9Hz), 9.50(1H, brs), 10.37(1H, s), 11.40(1H, brs).

【0213】

実施例79

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-フタルイミドメチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

DMF (10 mL) 中の 4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-6-ブロモメチル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (0.8 g) の溶液にカリウムフタルイミド (445 mg) を氷冷下に加え、混合物を氷冷下で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル-ヘキサン (2:1)) で精製し、標題化合物 (285 mg) を白色結晶として得た。

MP:>250°C

MS(EI):416(M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.66(2H, d, J=2.4Hz), 5.40(1H, s), 7.24-7.45(5H, m), 7.82-7.94(4H, m), 10.04(1H, s), 12.23(1H, s).

【0214】

実施例80

6-アセチル-4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1,1-ジメトキシエチル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン をメチル 2,2-ジメトキシプロピオネート、2-クロロベンズアルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例1と同じ方法で製造した。ジクロロメタン(10 mL)中の4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(1,1-ジメトキシエチル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(1.0 g)の溶液にトリフルオロ酢酸(10 mL)を氷冷下に加え、混合物を氷冷下で1時間攪拌した。反応混合物を留去し、得られた残渣を酢酸エチルから結晶化し、標題化合物(370 mg)を白色結晶として得た。

MP: 225-228°C (分解)

MS(EI): 298(M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.56(3H, s), 5.49(1H, s), 7.25-7.36(4H, m), 7.45(1H, d, J=7.8Hz), 10.12(1H, s), 12.50(1H, brs).

【0215】

実施例 81

6-アセチル-4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を2-ブロモ-3-シアノベンズアルデヒド、3-アミノピラゾール及びメチル 2,2-ジメトキシプロピオネートから実施例1と同じ方法で製造した。

MP: >230°C

MS(EI): 368(M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.42(3H, s), 5.54(1H, s), 7.32(1H, brs), 7.50-7.59(2H, m), 7.80(1H, dd, J=1.7Hz and 7.3Hz), 10.19(1H, s), 12.39(1H, brs)

【0216】

実施例 82

6-アセチル-4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を 2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド、3-アミノピラゾール及びメチル 2, 2-ジメトキシプロピオネートから実施例 1 と同じ方法で製造した。

MP: 230°C (分解)

MS(EI): 306(M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.55(3H, s), 5.54(1H, s), 7.33(1H, s), 7.49(1H, d, J=6.6Hz), 7.61(1H, dd, J=6.6Hz and 8.6Hz), 7.96(1H, d, J=9.2Hz), 10.27(1H, s), 12.36(1H, brs).

【0217】

実施例 83

6-(1-ベンジル-2-オキソピロリジン-4-イル)-4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

標題化合物を 2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾール及びメチル 1-ベンジル-2-オキソピロリジン-4-カルボキシレートから実施例 1 と同じ方法で製造した。

MP: >230°C

C₂₄H₂₀CIN₅Oの計算値:C, 67.05;H, 4.69;N, 16.29.

実測値:C, 66.86;H, 4.56;N, 16.31.

MS(EI): 429(M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.60(1H, dd, J=9.5Hz and 16.4Hz), 2.81(1H, dd, J=10.5Hz and 16.4Hz), 3.39(1H, m), 3.47(1H, m), 4.42(2H, m), 5.36(1H, s), 7.23-7.43(10H, m), 10.04(1H, s), 12.21(1H, s).

【0218】

実施例 84

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-(ピリジン-2-イル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

THF (75 mL) 中の 2-ピコリン (10 g) の溶液に -40°C で n-BuLi (113 mmol) を加えた。更に、メチル ブタノエート (15.8 mL

を加え、混合物を1時間攪拌し、その混合物を水でクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-酢酸エチル（1：1））で精製し、2-（2-オキソペンタニル）ピリジン（4.8 g）を黄色油状物として得た。酢酸（7 mL）中の2-ブロモ-3-シアノベンズアルデヒド（1.5 g）、メルドラム酸（1.0 g）、2-（2-オキソペンタニル）ピリジン（1.2 g）及び酢酸アンモニウム（0.6 g）の溶液を11時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-酢酸エチル（1：1））で精製し、得られた残渣を酢酸エチルから結晶化し、無色結晶（520 mg）を得た。クロロホルム（5 mL）中のジメチルホルムアミド（384 mg）の溶液にオキシ塩化リン（805 mg）及び得られた結晶（520 mg）の溶液を氷冷下に加え、混合物を一晩攪拌した。酢酸ナトリウム（3.4 g）水溶液を氷冷下に加え、混合物を1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去し、油状物を得た。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム-メタノール（9：1））で精製し、黄色固体（530 mg）を得た。得られた固体のピリジン（10 mL）溶液にヒドラジン（120 mg）を加え、混合物を4時間加熱しながら攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧留去して油状物を得た。得られた油状物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルから結晶化し、標題化合物（145 mg）を淡黄色結晶として得た。

MP: 205-208°C（分解）

C₂₁H₁₈BrN₅の計算値:C, 60.01;H, 4.32;N, 16.66.

実測値:C, 59.83;H, 4.42;N, 16.26.

MS(EI): 420(M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.83(3H, t, J=7.6Hz), 1.62(2H, m), 2.24(1H, m), 2.33(1H, m), 5.93(1H, s), 6.98(1H, dd, J=4.9Hz and 7.3Hz), 7.05(1H, d, J=7.8Hz), 7.28(1H, m), 7.39(1H, m), 7.51-7.60(3H, m), 8.36(1H, d, J=3.6Hz), 8.52

(1H, s), 11.84(1H, s).

【0219】

実施例 85

6-(1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)-4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

THF (50 mL) 中のメチル 1-ベンジル-2-オキソピロリジン-4-カルボキシレート (10.9 g) の溶液に THF (84 mL) 中の 1.0 M ボランを氷冷下に加え、混合物を 1 時間還流した。過剰のボラン及びホウ素錯体の分解を 30 mL のメタノール性塩化水素の滴下、その後の 1 時間の還流により行った。溶媒の減圧除去後、さらにメタノール性塩化水素 30 mL を加え、混合物を更に 1 時間還流した。溶媒を再び真空除去し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)) で精製し、メチル 1-ベンジル-3-ピロリジンカルボキシレート (4.8 g) を淡黄色油状物として得た。メタノール (50 mL) - 水 (5 mL) 中のメチル 1-ベンジル-3-ピロリジンカルボキシレート (4.8 mg)、5% 炭素担持パラジウム (300 mg) 及びギ酸アンモニウム (2.8 g) の懸濁液を 2 時間還流した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム-メタノール (9:1)) で精製し、メチル 3-ピロリジンカルボキシレートを黄色油状物として得た。ジクロロメタン (20 mL) 中のメチル 3-ピロリジンカルボキシレート (1.7 g) の溶液に 0℃ でジメチルアミノピリジン (161 mg) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート (3.4 g) を加え、混合物を 13 時間攪拌した。混合物を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン-酢酸エチル (2:1)) で精製し、メチル 1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジンカルボキシレート (2.6 g) を無色油状物として得た。THF (30 mL) 中のアセトニトリル (554 mg) の溶液に -78℃ で n-BuLi (12.4 mmol) を加えた。更に、

THF (10 mL) 中のメチル 1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジンカルボキシレート (2.6 g) を加え、混合物を 10 時間攪拌し、反応を水でクエンチした。混合物を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン-酢酸エチル (2:1)) で精製し、1-(1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)-2-シアノエタン-1-オン (2.35 g) を無色油状物として得た。アセトニトリル (10 mL) 中の 2-クロロフェニルアルデヒド (1.4 g)、3-アミノピラゾール (819 mg) 及び 1-(1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)-2-シアノエタン-1-オン (2.35 g) の溶液を 1.5 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、析出した結晶を濾過で回収し、標題化合物 (2.18 g) を無色結晶として得た。

C₂₂H₂₄ClN₅O₂ の計算値: C, 62.04; H, 5.68; N, 16.44.

実測値: C, 61.94; H, 5.69; N, 16.45.

MS(EI): 425 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.14 (9H, s), 2.07 (1H, m), 2.32 (1H, m), 3.29-3.58 (5H, m), 5.37 (1H, s), 7.22-7.34 (4H, m), 7.42 (1H, d, J=8.3 Hz), 9.78 (1H, s), 12.20 (1H, s).

【0220】

実施例 86

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(ピロリジン-3-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

6-(1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)-4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (706 mg) を室温で 4 N-HCl ジオキサン溶液 (5 mL) に加え、混合物を 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をエタノール-酢酸エチルで洗浄し、析出した結晶を濾過で回収し、標題化合物 (460 mg) を無色結晶として得た。

MP: 210-215°C (分解)

MS(EI): 325 (M⁺).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.24(2H, m), 3.15(1H, m), 3.26-3.55(3H, m), 3.64(1H, m), 5.34(1H, s), 5.40(1H, brs), 7.23-7.32(4H, m), 7.43(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 9.38(1H, brs), 9.51(1H, brs), 9.97(1H, s).

【0221】

実施例 87

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-(ピリジン-2-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物を 2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド、メルドラム酸、2-(2-オキソペンタニル)ピリジン及び酢酸アンモニウムから実施例 84 と同じ方法で製造した。

MS(EI): 358(M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.84(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.64(2H, m), 2.27(1H, m), 2.35(1H, m), 5.96(1H, s), 6.95(1H, m), 7.11-7.18(3H, m), 7.40(1H, m), 7.51(1H, m), 7.69(1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 8.35(1H, m), 8.54(1H, s), 11.78(1H, brs).

【0222】

実施例 88

6-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(インダン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をエチル イソニペコテート、4-インダンカルボキサルデヒド及び 3-アミノピフゾールから実施例 1 と同じ方法で製造した。

MS(EI): 445(M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.41(9H, s), 1.56-1.59(2H, m), 1.88-1.06(4H, m), 2.58-2.83(7H, m), 4.06(2H, m), 4.96(1H, s), 6.90(1H, m), 7.04-7.07(2H, m), 7.14(1H, s), 9.55(1H, s), 12.08(1H, s).

【0223】

実施例 89

6-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-シアノ-4,

7-ジヒドロ-4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をエチル イソニペコテート、7-(2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン) カルボキサルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例1と同じ方法で製造した。

MS(EI):445(M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.42(9H, s), 1.57-1.66(2H, m), 1.88(4H, m), 2.73-2.90(3H, m), 3.17(2H, m), 4.09(2H, m), 4.54(2H, m), 5.01(1H, s), 6.76(1H, m), 6.84(1H, d, J=7.1Hz), 7.05(1H, d, J=6.6Hz), 7.22(1H, s), 9.52(1H, s), 12.06(1H, s).

【0224】

実施例90

6-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をエチル イソニペコテート、8-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン) カルボキサルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例1と同じ方法で製造した。

MS(EI):461(M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.42(9H, s), 1.58-1.69(2H, m), 1.80-2.00(4H, m), 2.73-2.95(5H, m), 4.09(2H, m), 4.22(2H, m), 5.14(1H, s), 6.74(1H, m), 6.84-6.89(2H, m), 7.21(1H, s), 9.48(1H, s), 12.03(1H, s).

【0225】

実施例91

6-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

標題化合物をエチル イソニペコテート、2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンズアルデヒド及び3-アミノピラゾールから実施例1と同じ方法で製造し

た。

MS(EI):461(M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.41(9H, s), 1.62(2H, m), 1.89(2H, m), 2.60-2.90(3H, m), 4.10(2H, m), 5.54(1H, s), 7.32(1H, s), 7.52-7.56(2H, m), 7.75(1H, d, J=9.3Hz), 9.79(1H, s), 12.25(1H, s).

【0226】

実施例 9 2

5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-4-(3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-イル)-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン 塩酸塩

標題化合物を 6-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-4-(3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンから実施例 2 と同じ方法で製造した。

MS(EI):361(M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.83-1.98(4H, m), 2.14(2H, m), 2.74(2H, m), 2.90-3.00(3H, m), 4.22(2H, m), 3.40-3.70(5H, m), 4.16-4.27(2H, m), 5.15(1H, s), 6.74(1H, m), 6.83-6.89(2H, m), 7.22(1H, s), 9.54(1H, s).

【0227】

実施例 9 3

5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-4-(インダン-4-イル)-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン 塩酸塩

標題化合物を 6-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-4-(インダン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンから実施例 2 と同じ方法で製造した。

MS(EI):345(M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.80-1.99(4H, m), 2.14(2H, m), 2.58(1H, m), 2.82-2.95(6H, m), 3.30-3.50(2H, m), 4.97(1H, s), 6.90(1H, m), 7.04-7.09(2H, m), 7.17(1H, s), 8.37(1H, m), 9.10(1H, m), 9.62(1H, s), 12.18(1H, brs).

【0228】

実施例 94

5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-4-(インダン-4-イル)-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

標題化合物を 5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-4-(インダン-4-イル)-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン 塩酸塩から実施例 3 と同じ方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.56(2H, m), 1.84-1.98(6H, m), 2.15(2H, m), 2.58(1H, m), 2.80-3.00(6H, m), 3.20-3.40(2H, m), 4.95(1H, s), 6.90(1H, m), 7.05-7.07(2H, m), 7.14(1H, s), 9.54(1H, brs), 12.10(1H, brs).

【0229】

実施例 95

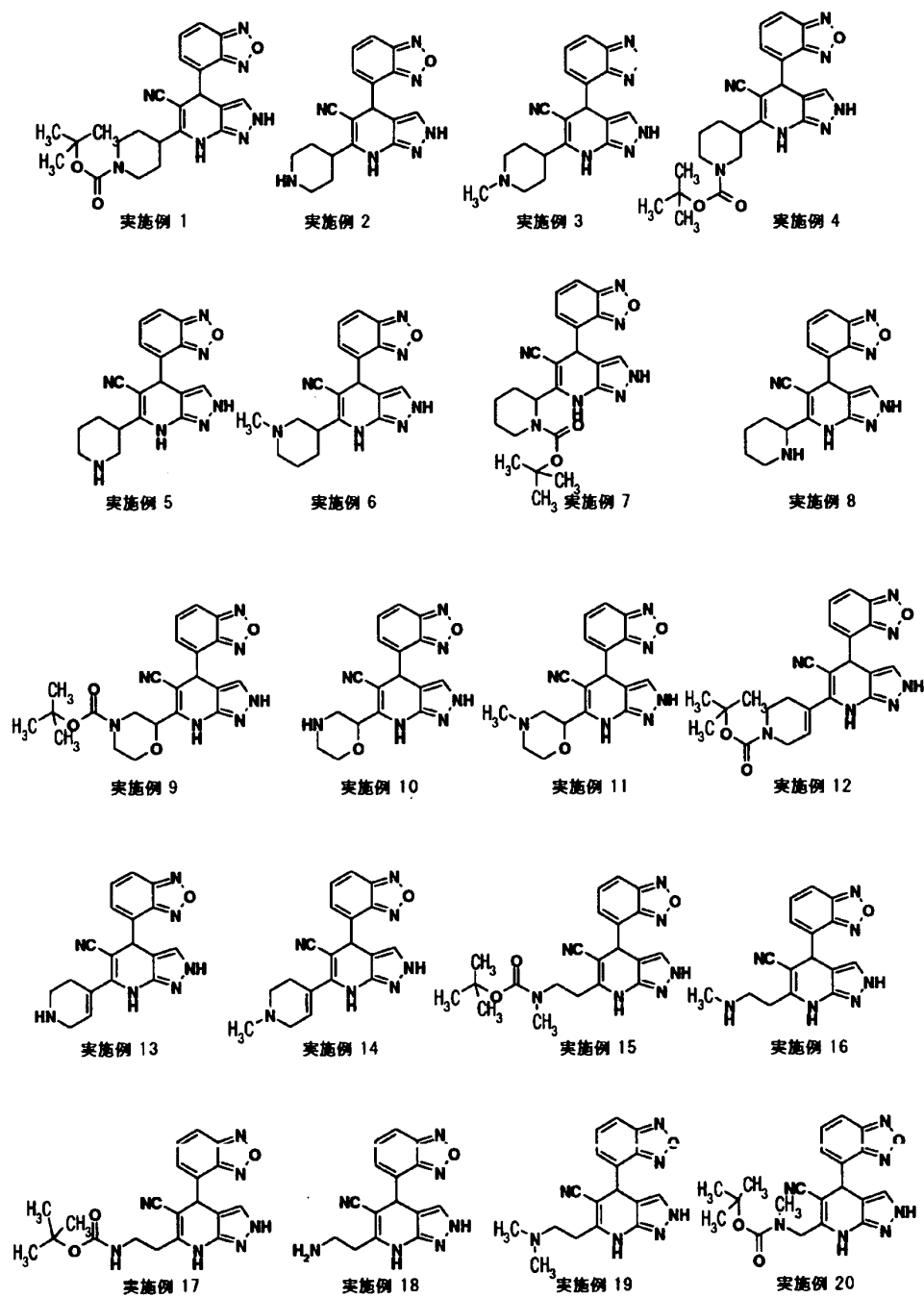
5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-4-(3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-イル)-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン 塩酸塩

標題化合物を 5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-4-(3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-イル)-6-(ピペリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン 塩酸塩から実施例 3 と同じ方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.90-2.00(4H, m), 2.24(2H, m), 2.73-2.75(5H, m), 2.94-3.08(3H, m), 3.40-3.48(2H, m), 4.17-4.27(2H, m), 5.15(1H, s), 6.74(1H, m), 6.84-6.89(2H, m), 7.22(1H, s), 9.58(1H, s), 9.80(1H, m), 12.15(1H, s).

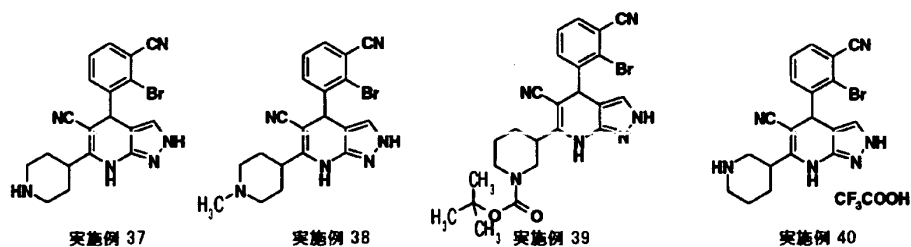
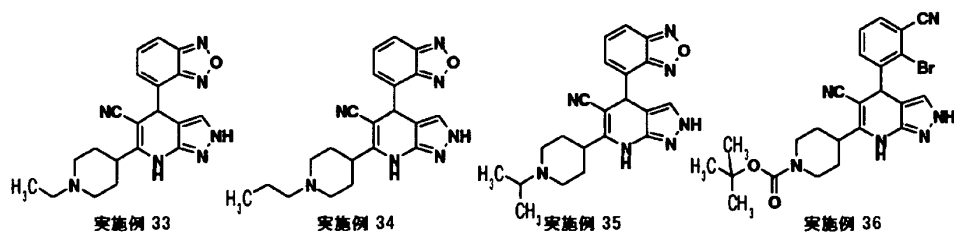
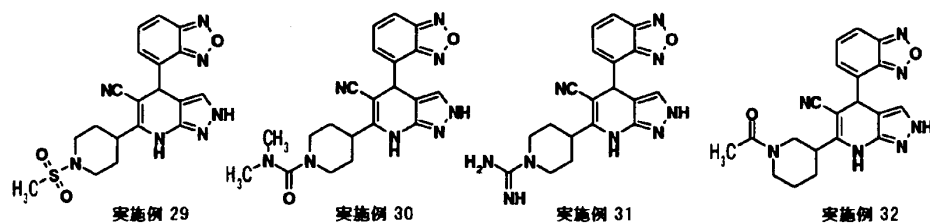
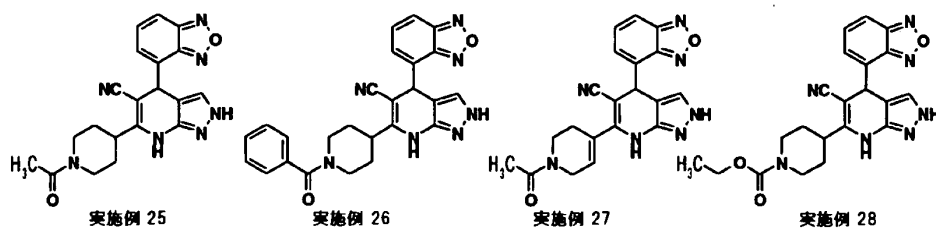
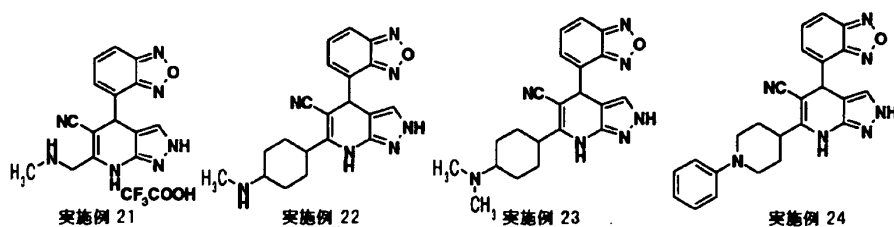
【0230】

【化17】



【0231】

【化18】

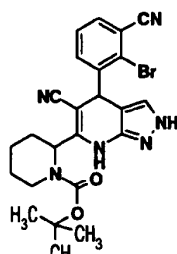


【0232】

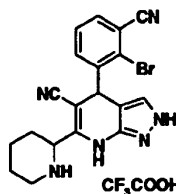
【化 19】



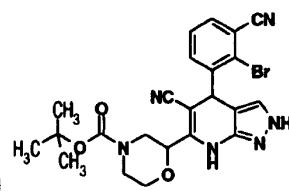
実施例 41



実施例 42



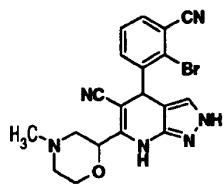
実施例 43



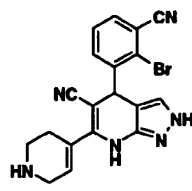
実施例 44



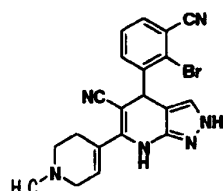
実施例 45



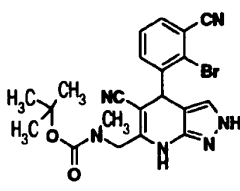
実施例 46



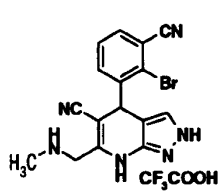
実施例 47



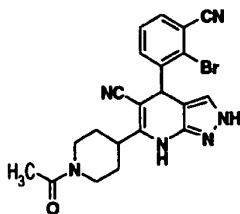
実施例 48



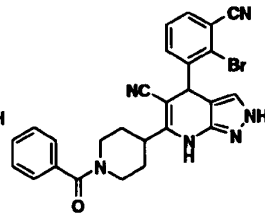
実施例 49



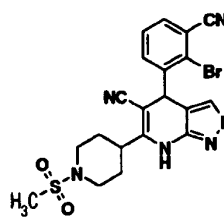
実施例 50



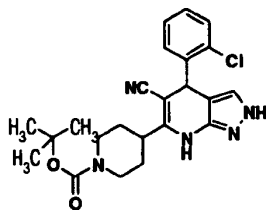
実施例 51



実施例 52



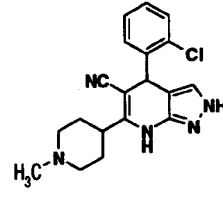
実施例 53



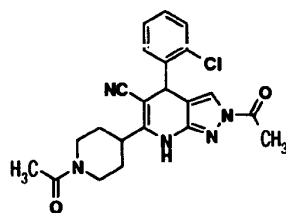
実施例 54



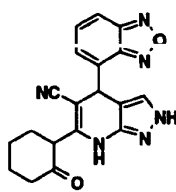
実施例 55



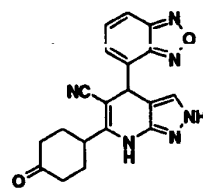
実施例 56



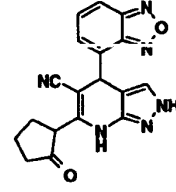
実施例 57



実施例 58



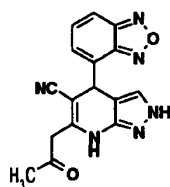
実施例 59



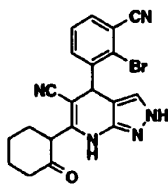
実施例 60

【0233】

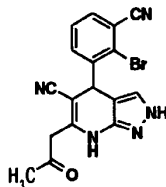
【化 20】



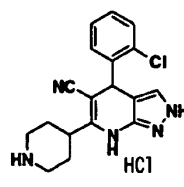
実施例 61



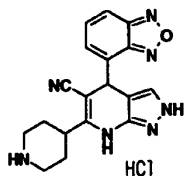
実施例 62



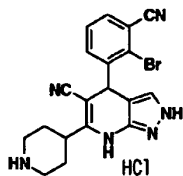
実施例 63



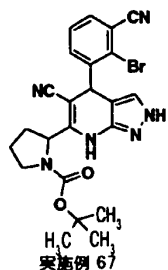
実施例 64



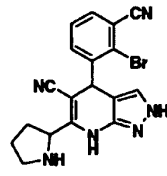
実施例 65



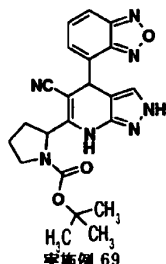
実施例 66



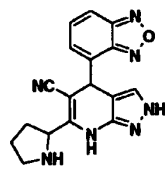
実施例 67



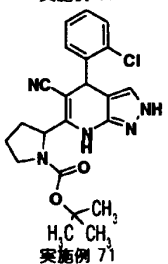
実施例 68



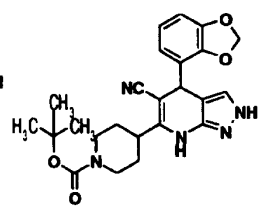
実施例 69



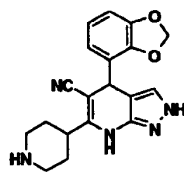
実施例 70



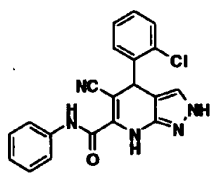
実施例 71



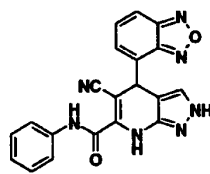
実施例 72



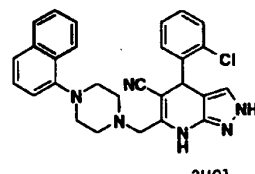
実施例 73



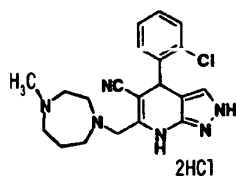
実施例 74



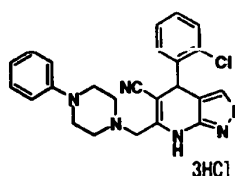
実施例 75



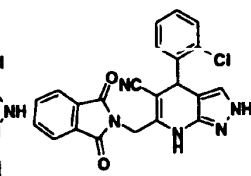
実施例 76



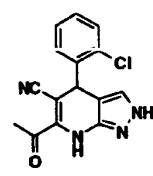
実施例 77



実施例 78



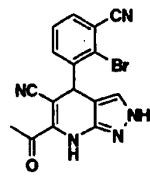
実施例 79



実施例 80

【0234】

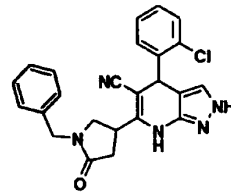
【化 21】



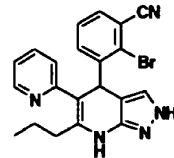
実施例 81



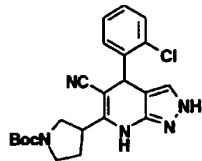
実施例 82



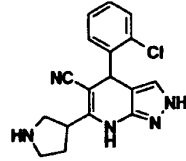
実施例 83



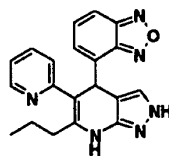
実施例 84



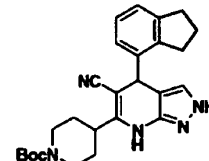
実施例 85



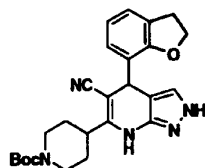
実施例 86



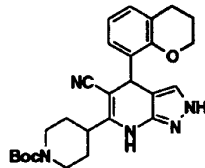
実施例 87



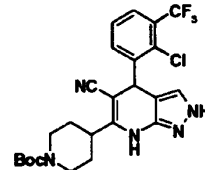
実施例 88



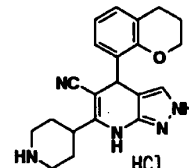
実施例 89



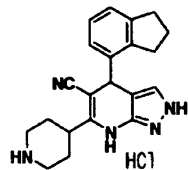
実施例 90



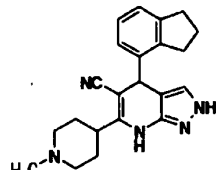
実施例 91



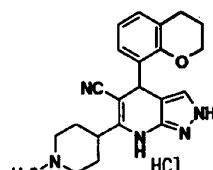
実施例 92



実施例 93



実施例 94



実施例 95

【0235】

製剤例 1

実施例 1 の化合物 (0.5 部)、乳糖 (2.5 部)、結晶セルロース (3.5 部) およびコーンスターチ (3 部) をよく混和し、コーンスターチ (2 部) で製した結合剤とよく練合した。この練合物を 16 メッシュで篩過し、オーブン中 50℃ で乾燥させ、4 メッシュで篩過する。このようにして得た練合粉体、コーンスタ

ーチ（8部）、結晶セルロース（11部）およびタルク（9部）をよく混合し、
圧搾打錠して1錠当たり有効成分0.5mg含有の錠剤を得た。

【0236】

製剤例2

実施例1の化合物（1.0mg）と塩化ナトリウム（9.0mg）を注射用水
に溶解し、その溶液を濾過して発熱物質を除去した。濾液を無菌下にアンプルに
移した。滅菌後、アンプルを溶融密封することにより、各々が有効成分を1.0
mg含有する注射剤を得た。

【0237】

本発明化合物のグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3ベータ（GSK-3 β ）
に対する作用を次のようにして評価し、確認した。

【0238】

試験例1：GSK-3 β 阻害活性

1%ジメチルスルホキシドを含むGSK-3 β 緩衝液（25 μ L）（20mmol/L Tris-HCl（pH7.5）、10mmol/L 塩化マグネシウム、5mmol/L ジチオスレイトール）中にてCREBホスホペプチド（4.6nmol）、ウサギGSK-3 β （0.5ユニット）、ATP（5nmol）、 $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]$ ATP（12.3kBq）ならびに試験化合物を、30℃にて20分間反応させた。反応産物（10 μ L）をイオン交換紙P81に吸着させ、このイオン交換紙をリン酸（100mmol/L）にて洗浄し、シンチレーションカウンターにてcpmを測定した。その結果、本発明化合物は1~1000nmol/LのIC₅₀値を示した。例として、化合物のIC₅₀値を以下の表1に示す。

【0239】

CREBホスホペプチドは、Lys-Arg-Arg-Glu-Ile-Leu-Ser-Arg-Arg-Pro-Ser（P）-Tyr-Argである。

【0240】

【表 1】

表 1

実施例 No.	IC ₅₀ (nmol/L)
2	10
3	2.5
8	3.7
11	14
23	4.1
58	1.8
63	3.0

【0241】

試験例 2：ラット海馬培養神経細胞における GSK-3 β 阻害活性

胎生 18 日のラット胚から海馬神経細胞を採取した。海馬神経細胞を 7 日間培養した後、神経細胞を β -アミロイド (25-35) ($20 \mu\text{mol/L}$) および試験化合物 (GSK-3 β 阻害薬) で処理し、培養を 3 時間続けることによってタウタンパク質のリン酸化を誘導した。培養終了後、リン酸化タウタンパク質の認識抗体 (GSK-3 β によるリン酸化部位) を用いた EIA 法によってタウタンパク質のリン酸化レベルを測定し、GSK-3 β 阻害薬の神経細胞での阻害作用を評価した。

【0242】

試験例 3：ラット海馬培養神経細胞における β -アミロイド誘発細胞傷害に対する作用

胎生 18 日のラット胚から海馬神経細胞を採取した。海馬神経細胞を 7 日間培養した後、この神経細胞を β -アミロイド (25-35) ($20 \mu\text{mol/L}$) および試験化合物 (GSK-3 β 阻害薬) で処理し、培養を 24 時間続けることによって細胞傷害 (細胞内デヒドロゲナーゼの活性減少) を誘導した。培養終了

後、細胞内デヒドロゲナーゼ活性を測定し、GSK-3 β 阻害薬の β -アミロイド誘発細胞傷害に対する作用を評価した。

【0243】

試験例4：スナネズミ脳虚血モデルにおけるGSK-3 β 阻害作用

スナネズミに試験化合物（GSK-3 β 阻害薬）を腹腔内投与し、その30分後、総頸動脈を（4分間）遮断することによって脳虚血を作り出し、それによって脳内タウタンパク質のリン酸化を誘導した。脳虚血3時間後にスナネズミの脳から海馬を採取し、リン酸化タウタンパク質の認識抗体（GSK-3 β によるリン酸化部位）を用いたウェスタンブロットによってタウタンパク質のリン酸化レベルを測定し、それに基づいて、GSK-3 β 阻害薬のスナネズミ脳内でのGSK-3 β 阻害作用を評価した。

【0244】

産業上の利用可能性

本発明化合物は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 β （GSK-3 β ）に対して選択的かつ強力な阻害作用を示し、糖尿病、糖尿病の合併症、神経変性疾患（アルツハイマー病、虚血性脳血管障害、ダウン症候群、脳アミロイドアンギオパチーによる脳虚血、進行性核上麻痺、亜急性硬化性全脳炎性パーキンソン症候群、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘家脳症、グアム・パーキンソン痴呆複合症、レビー小体病、ピック病、皮質基底の変性、前頭側頭性痴呆、エイズ脳症、ハンチントン病、躁鬱病など）、脱毛、乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、T細胞またはB細胞白血病、いくつかのウイルス誘発腫瘍に対する予防治療薬として、または免疫賦活薬として有用である。

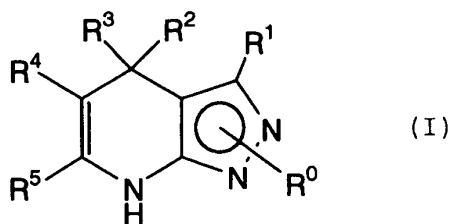
【書類名】 要約書

【要約】

本発明は、

式 (I) :

【化 1】



(式中、各記号は明細書中に定義した通りである。)

により表されるジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、およびそれらの医薬上許容される塩およびそれらの水和物を提供する。本発明化合物は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 ベータ (GSK-3 β) への選択的かつ強力な阻害活性を示し、糖尿病、糖尿病の合併症、および神経変性疾患の予防治療薬として、または免疫賦活薬として有用である。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 2 3 0 5 8 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 6 7 2 5]

1. 変更年月日 2 0 0 1 年 1 0 月 1 日
[変更理由] 名称変更
住 所 大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 6 番 9 号
氏 名 三菱ウェルファーマ株式会社
2. 変更年月日 2 0 0 1 年 1 0 月 1 日
[変更理由] 住所変更
住 所 大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 6 番 9 号
氏 名 三菱ウェルファーマ株式会社